

# Skuteczność i bezpieczeństwo walsartanu oraz połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnego do umiarkowanego stopnia — analiza podgrup dotycząca wpływu walsartanu i połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem na prędkość fali tętna oraz centralne ciśnienie tętnicze

Rok Accetto<sup>1</sup>, Jiri Widimsky Jr.<sup>2</sup>, Josip Vincelj<sup>3</sup>, Yuriy Sirenko<sup>4</sup>, Irina Chazova Yevgenyevna<sup>5</sup>, Breda Barbic Zagar<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Lublana, Słowenia

<sup>2</sup>Centre for Hypertension, 3<sup>rd</sup> Internal Department, General Faculty Hospital, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Charles University, Praga, Czechy

<sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Zagrzeb, Chorwacja

<sup>4</sup>Institute of Cardiology, Kijów, Ukraina

<sup>5</sup>Institute of Clinical Cardiology, Moskwa, Rosja

<sup>6</sup>Krka, d.d., Novo mesto, Lublana, Słowenia

Niniejszy artykuł stanowi tłumaczenie wersji Ahead of print (doi: 10.5603/KP.a2017.0240).

## Streszczenie

**Wstęp i cel:** Celem badania była ocena wpływu walsartanu i połączenia walsartanu z hydrochlorotiazydem (HCTZ) na prędkość fali tętna (PWV) i centralne ciśnienie tętnicze (CBP) w dużej grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

**Metody:** Przeprowadzono międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, prospektywne badanie. Po okresie eliminacji leku z organizmu wynoszącym 1 tydzień pacjentów wcześniej leczonych przez 16 tygodni poddawano terapii zgodnie z protokołem. U osób dotąd nieleczonych natychmiast rozpoczynano leczenie. U każdego pacjenta w okresie aktywnej terapii zaplanowano przeprowadzenie 4 wizyt w celu uzyskania danych do analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych. Na początku i na końcu badania oszacowywano PWV i CBP z analizą kształtu fali CBP (SphygmoCor®, Atcor Medical). Niniejsze badanie umieszczono w rejestrze na stronie: [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu), numer w EudraCT: 2012-005129-57.

**Wyniki:** Wyniki uzyskane w badaniu VICTORY potwierdziły, że walsartan i połączenie walsartanu z HCTZ skutecznie obniżyły ciśnienie tętnicze mierzone na ramieniu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego, a także PWV, współczynnik wzmocnienia (AIx; choć nie była to zmiana istotna statystycznie), centralne skurczowe ciśnienie tętnicze i centralne rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

**Wnioski:** Walsartan i walsartan/HCTZ powodują zmniejszenie sztywności tętnic u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

**Słowa kluczowe:** analiza fali tętna, lek hipotensyjny, walsartan, badanie kliniczne

## Adres do korespondencji:

Prof. Rok Accetto, Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova c. 62, 1000L, Lublana, Słowenia, e-mail: [rok.accetto@kclj.si](mailto:rok.accetto@kclj.si)

Praca wpłynęła: 15.11.2017 r.

Zaakceptowana do druku: 23.11.2017 r.

Data publikacji AoP: 30.11.2017 r.

Kardiologia Polska Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2017

## WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze to jeden z najważniejszych czynników ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jest ono definiowane jako utrzymywanie się wartości ciśnienia tętniczego (BP) równej lub wyższej od 140/90 mm Hg [1, 2]. Mimo wprowadzenia zmiany stylu życia farmakoterapia jest konieczna u większości pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego [3, 4].

Antagoniści receptora angiotensyny (ARB) [inaczej: sartany (np. walsartan)] należą do leków pierwszego rzutu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Leki te mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi [np. z hydrochlorotiazylem (HCTZ)].

Aktualne badania epidemiologiczne wskazują, że niezależnie od czynników zakłócających, takich jak wiek, ciśnienie tętnicze i masa mięśnia sercowego, prędkość fali tętna (PWV) w aorcji jest czynnikiem predykcyjnym śmiertelności sercowo-naczyniowej w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym, niezależnie od tego, czy występuje u nich schyłkowa niewydolność nerek czy też funkcja nerek jest prawidłowa [5].

Pojawiające się obecnie dowody naukowe wskazują, że centralne ciśnienie tętnicze (CBP) bardziej się wiąże z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości niż BP mierzone na ramieniu. Co więcej, leki hipotensyjne mogą w zróżnicowany sposób wpływać na ciśnienie mierzone na ramieniu i CBP. Dlatego podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie wartości ciśnienia centralnego bardziej niż ciśnienia mierzonego na ramieniu prawdopodobnie może istotnie wpływać na rozpoznawanie i postępowanie w nadciśnieniu tętniczym w przyszłości [6–8].

Celem badania była ocena wpływu walsartanu oraz połączenia walsartanu i HCTZ o ustalonej dawce na CBP i sztywność aorty w dużej populacji pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były ocena wpływu leczenia na sztywność aorty i na współczynnik wzmocnienia (Alx) oraz porównanie bezwzględnych (średnich) różnic w zakresie obniżenia CBP w porównaniu z obniżeniem ciśnienia obwodowego, w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędowym punktem końcowym było porównanie pierwszorzędowych punktów końcowych w przypadku stosowania monoterapii oraz w przypadku leczenia skojarzonego.

### Kryteria włączenia i wyłączenia

#### Kryteria włączenia

- Pacjenci obu płci z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego (zgodnie z europejskimi wytycznymi dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2009 r.) i następującymi:
  - skurczowym ciśnieniem tętniczym (SBP) 140–179 mm Hg i

- rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP) 90–109 mm Hg;
- w wieku  $\geq 18$  lat;
- podpisaną świadomą zgodą przez pacjenta lub jego prawnego przedstawiciela.

#### Kryteria wyłączenia

- Wartości BP  $\geq 180/110$  mm Hg w ciągu okresu eliminacji leku z organizmu (przełom nadciśnieniowy).
- Nadciśnienie wtórne [nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, choroby endokrynologiczne (guz chromochłonny, hiperaldosteronizm pierwotny, zespół Cushinga, akromegalia)], nadciśnienie złośliwe, oporne nadciśnienie tętnicze.
- Hipowolemia spowodowana dietą z ograniczeniem spożycia soli, dializą lub wymiotami.
- Istotne hemodynamicznie zwężenie zastawki aortalnej lub obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy jedynej, czynnej nerki.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie (dziedziczny, idiopatyczny lub związany z wcześniejszym leczeniem).
- Encefalopatia nadciśnieniowa.
- Dławica piersiowa lub niewydolność serca wymagające leczenia beta-adrenolitykiem lub antagonistą wapnia, lub zdarzenie sercowo-naczyniowe (niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, przemijający napad niedokrwienności — udar mózgu lub zdarzenie naczyniowo-mózgowe) w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Ostra postać choroby lub dysfunkcja wątroby i inne ostre choroby (infekcja, ostre pogorszenie choroby przewlekłej, uraz, interwencja chirurgiczna) w ciągu ostatnich 3 miesięcy.
- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny  $< 60$  ml/min) lub istotnie nieprawidłowe wartości kreatyniny albo potasu w badaniach laboratoryjnych.
- Cukrzyca leczona insuliną lub źle kontrolowana cukrzyca ze stężeniem glukozy na czczo  $> 11$  mmol/l.
- Leczenie towarzyszące, które może wpływać na ostateczny efekt terapeutyczny ocenianych substancji aktywnych.
- Patologiczne stany kliniczne, które mogą niekorzystnie wpływać na przestrzeganie zaleceń lub mają jakiegokolwiek wpływ na przeżycie pacjenta (choroby nowotworowe, nadużywanie alkoholu, uzależnienie od leków, choroby psychiatryczne).
- Nadwrażliwość na którykolwiek testowany lek.
- Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania.
- Niemożność spełnienia wymagań protokołu z jakiegokolwiek względów przez pacjenta.

Pacjenci mogli się wycofać z obserwacji po włączeniu do próby, jeśli chcieli zaprzestać leczenia i zrezygnować z badania (przedwczesne zakończenie udziału przez pacjenta). Badanie prowadzono zgodnie z protokołem i z zasadami określonymi w Deklaracji Helsińskiej i wytycznymi Międzynarodowej Kon-

Tabela 1. Parametry ocenione w trakcie badania

Parametr	Wizyta 1. (okres całkowitej eliminacji leku z organizmu — jedynie u wcześniej leczonych chorych)	Wizyta 1. (początek aktywnego leczenia u wszystkich kwalifikujących się pacjentów)	Wizyta 5. (ostatnia wizyta kontrolna — zakończenie badania)
Wzrost		×	×
Masa ciała		×	×
SBP	×	×	×
DBP	×	×	×
Częstość rytmu serca	×	×	×
PWW i CBP		×	×

CBP — centralne ciśnienie tętnicze; DBP — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; PWW — prędkość fali tętnej; SBP — skurczowe ciśnienie tętnicze

ferencji Harmonizacji Dobrej Praktyki Klinicznej i stosownymi wymaganiami prawnymi. Protokół badania oceniły niezależne komisje bioetyczne lub komisje nadzoru w poszczególnych instytucjach, a wszyscy pacjenci podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu przed włączeniem do niego.

## METODY

### Projekt badania

Badanie zaplanowano jako międzynarodowe, wielośrodkowe, otwarte, prospektywne, fazy IV i przeprowadzono w pięciu krajach: Słowenii (7 ośrodków klinicznych), Czechach (3 ośrodki kliniczne), Chorwacji (3 ośrodki kliniczne), Ukrainie (3 ośrodki kliniczne) i Rosji (9 ośrodków klinicznych).

Czas aktywnego leczenia wynosił 16 tygodni [9]. Firma KRKA d.d., Novo mesto, Słowenia udzieliła wsparcia finansowego w celu realizacji badania.

Do badanych leków należały: walsartan w dawkach 80 mg, 160 mg i 320 mg oraz walsartan 160 mg/HCTZ 12,5 mg, walsartan 320 mg/HCTZ 12,5 mg. Firma KRKA d.d., Novo mesto, Słowenia dostarczyła leki do badania (Valsacor<sup>®</sup> i Valsaden<sup>®</sup>/Valsacor<sup>®</sup> H i HD/Valsacombi<sup>®</sup>).

Pacjenci przyjmowali lek raz na dobę między 7:00 rano a 10:00 rano. W dniu wizyty kontrolnej pacjenci nie przyjmowali leków stosowanych w ramach badania aż do wykonania pomiaru BP w trakcie wizyty. Na początku terapii u wszystkich pacjentów stosowano 1 tabletkę walsartanu w dawce 80 mg/dobę (zarówno u osób wcześniej nieleczonych, jak i poddawanych terapii w przeszłości). Jedynie w Rosji chorzy wcześniej leczeni otrzymywali w trakcie 1. wizyty walsartan w dawce 160 mg (na wniosek komisji bioetycznej), co nie miało jakiegokolwiek wpływu na wyniki badania. Po 4 tygodniach leczenia dawkowanie korygowano do 1 tabletki walsartanu w dawce 160 mg/dobę (w Rosji również do 1 tabletki walsartanu w dawce 320 mg lub walsartanu/HCTZ 12,5 mg) u pacjentów, u których BP nie obniżyło się do wartości 140/90 mm Hg lub 130/80 mm Hg, lub niższych. Po następnych 4 tygodniach u chorych niewystarczająco leczonych zwiększano dawkę wal-

sartanu do 320 mg lub połączenia walsartanu 160 mg/HCTZ 12,5 mg o ustalonej dawce (w Rosji również do 1 tabletki walsartanu 320 mg/HCTZ 12,5 mg). W przypadku gdy nie uzyskano docelowych wartości BP po dodatkowych 4 tygodniach, dawkę walsartanu/HCTZ zwiększono do 320 mg/12,5 mg.

Poza standardowymi procedurami do oceny wywiadu medycznego, ogólnego badania przedmiotowego i parametrów życiowych zastosowano specjalne procedury w celu określenia stanu wyjściowego choroby i zmian zachodzących po interwencji terapeutycznej (tab. 1).

### Pomiary BP

W trakcie każdej wizyty dokonywano pomiaru BP w godzinach porannych (7:00–10:00 rano) przed podaniem porannej dawki leku. U każdego pacjenta w trakcie wszystkich wizyt pomiary BP przeprowadzał za pomocą zwalidowanego urządzenia metodą oscylometryczną ten sam badacz lub inny upoważniony członek zespołu medycznego.

Podczas pomiaru BP pacjent pozostawał w pozycji siedzącej na krześle z podparciem kręgosłupa oraz miał odkryte ramiona, które były podparte na poziomie serca. Wykonywano 3 pomiary z  $\geq 2$ -minutowymi okresami przerwy. Uzyskane wartości zapisywano z dokładnością do co najmniej 2 mm Hg. Średnią z 2 ostatnich pomiarów uznawano za ostateczną wartość BP.

Podczas 1. wizyty mierzono BP na obu ramionach. W trakcie kolejnych wizyt wykonywano jedynie pomiary BP na ramieniu, na którym uzyskano wyższą wartość podczas 1. wizyty. Docelowe wartości BP określono zgodnie z wytycznymi *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku dotyczącymi postępowania w nadciśnieniu tętniczym [10].

### Pomiary PWW i CBP

W trakcie wizyt 1. i 5. przeprowadzono pomiary PWW i CBP za pomocą zwalidowanego urządzenia do analizy CBP (SphygmoCor<sup>®</sup>, Atcor). Tę samą analizę przeprowadzał w trakcie obu pomiarów (wizyty 1. i 5.) ten sam operator w identyczny sposób.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów

	Podgrupa PWV (n = 74)		Monoterapia w ramach podgrupy PWV (n = 59)		Leczenie skojarzone w ramach podgrupy PWV (n = 15)	
	Średnia lub odsetek	Przedział ufności dla średniej lub odsetka	Średnia lub odsetek	Przedział ufności dla średniej lub odsetka	Średnia lub odsetek	Przedział ufności dla średniej lub odsetka
Wiek	50,54	(47,40; 53,69)	49,86	(46,57; 53,16)	53,20	(50,74; 55,66)
Płeć (mężczyźni)	37 (50%)	(38%, 62%)	29 (49%)	(36%, 63%)	8 (53%)	(27%, 79%)
Palenie tytoniu	16 (22%)	(13%, 62%)	29 (49%)	(36%, 63%)	8 (53%)	(27%, 79%)
Regularnie	8 (11%)	(5%, 20%)	6 (10%)	(4%, 21%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Okazjonalnie	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(0%, 22%)
W przeszłości	7 (9%)	(4%, 19%)	5 (8%)	(3%, 19%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Spożywanie alkoholu	36 (49%)	(37%, 61%)	30 (51%)	(27%, 64%)	6 (40%)	(16%, 68%)
Regularne	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(38%, 62%)
Okazjonalnie	25 (34%)	(23%, 46%)	21 (36%)	(24%, 49%)	4 (27%)	(8%, 55%)
Pozostali	10 (14%)	(7%, 23%)	8 (14%)	(6%, 25%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Skurczowe ciśnienie tętnicze	154,69	(152,72; 156,66)	153,45	(151,49; 155,40)	159,60	(154,20; 165,00)
Rozkurczowe ciśnienie tętnicze	95,78	(94,47; 97,09)	95,24	(93,75; 96,73)	97,93	(95,42; 100,45)
Częstość rytmu serca	70,81	(68,93; 72,69)	70,08	(68,12; 72,05)	73,67	(68,68; 78,66)
Wzrost	171,95	(169,59; 174,31)	171,15	(168,61; 173,69)	175,07	(169,18; 180,96)
Masa ciała	87,77	(83,80; 91,75)	85,45	(81,79; 89,11)	96,91	(84,29; 109,52)
Przewlekła niewydolność serca	6 (8%)	(3%, 17%)	4 (7%)	(2%, 16%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Choroba tętnic obwodowych	1 (1%)	(0%, 7%)	1 (2%)	(0%, 9%)	0 (0%)	(0%, 22%)
Choroba nerek	9 (12%)	(6%, 22%)	7 (12%)	(5%, 23%)	2 (13%)	(2%, 40%)
Cukrzyca typu 2	5 (7%)	(2%, 15%)	4 (7%)	(2%, 16%)	1 (7%)	(0%, 32%)
Hiperlipidemia	35 (47%)	(36%, 59%)	29 (49%)	(36%, 63%)	6 (40%)	(16%, 68%)
Hipercholesterolemia	40 (54%)	(42%, 66%)	33 (56%)	(42%, 69%)	7 (47%)	(21%, 73%)
Hipertriglicydemia	13 (18%)	(10%, 28%)	11 (19%)	(10%, 31%)	2 (13%)	(2%, 40%)

PWV — prędkość fali tętna

Po okresie 5-minutowego leżenia stosowano to samo zwalidowane urządzenie i wykonywano trzy pomiary BP metodą oscylometryczną w odstępach 1-minutowych. Wszystkie trzy wartości zapisywano i stosowano wartość średnią do pomiaru CBP za pomocą analizy fali CBP.

W celu pomiaru PWV stosowano jednoczesną rejestrację elektrokardiograficzną (EKG) i analizę fali tętna na tętnicy udowej, a następnie wykonywano analizę tonometrem na tętnicy szyjnej. Po wprowadzeniu/obliczeniu dystansu między dwoma punktami pomiarowymi obliczano PWV.

Zastosowano tonometrię aplanacyjną i analizę fali tętna w obrębie tętnicy promieniowej w celu zobrazowania fali tętna do obliczenia CBP.

### Analiza statystyczna

Uzyskane dane poddano analizie statystycznej — wyznaczono wartości maksymalne i minimalne, średnią arytmetyczną z od-

chyleniem standardowym, błąd standardowy średniej i wartość t zmiennych w teście t-Studenta. Zastosowano niesparowany test dwustronny t-Studenta z 95-procentowym przedziałem ufności (95 % CI), by porównać wartości między grupami poddawanymi terapii. Różnice uznawano za istotne przy wartości  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

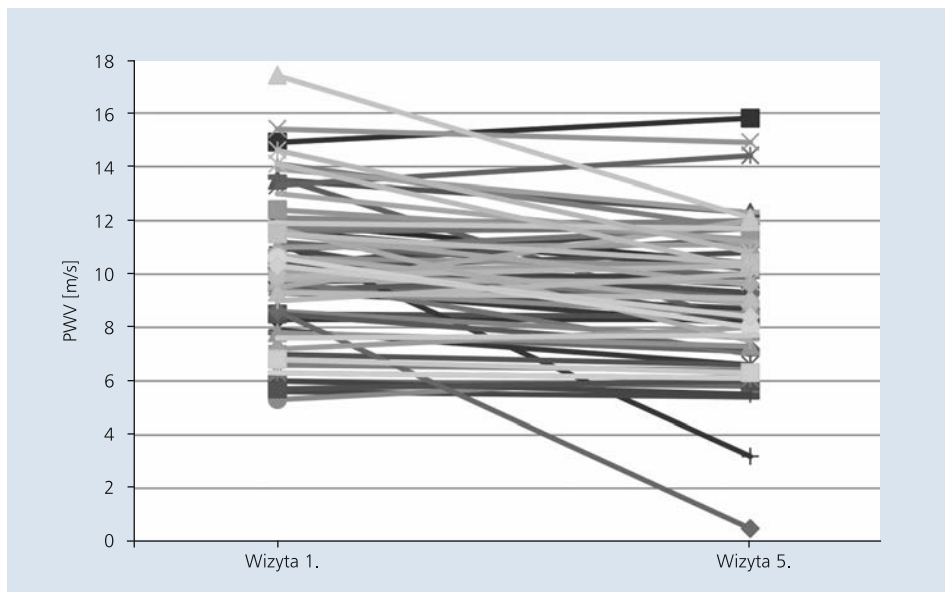
### Pacjenci

Do badania VICTORY włączono 365 pacjentów [9], z których 90 (ze 140 zaplanowanych) uwzględniono w analizie podgrup z PWV i CBP. Na koniec badania 74 pacjentów włączono do analizy podgrup. Przyczyną wycofania się było niestosowanie się do zaleceń ( $\geq 3$  kolejnych pominiętych dawek leku lub  $\geq 20\%$  pominiętych dawek w okresie badania (tj. między wizytami 2. i 3.)) lub niepojawienie się na więcej niż 1 wizycie.

Do podgrupy z analizą PWV włączono jedynie chorych ze wszystkimi parametrami PWV. Pacjentów podzielono na

Tabela 3. Wartości prędkość fali tętna (PWV) w okresie badania

Wizyta	n	Średnia wartość PWV		
		Średnia	Odchylenie standardowe	Asymptotyczny przedział ufności
Wizyta 1.	74	10,086	2,50	(9,51; 10,67)
Wizyta 5.	74	9,141	2,56	(8,55; 9,73)



Rycina 1. Wartości prędkość fali tętna (PWV) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty u 74 pacjentów z podgrupy

grupy stosujące lek w monoterapii lub leczenie skojarzone w okresie badania. Charakterystykę podgrupy PWV przedstawiono w tabeli 2.

Dla zmiennych mierzonych w skali ilorazowej przedstawiono średnią i asymptotyczny CI dla średniej. W przypadku zmiennych dychotomicznych podano całkowitą liczebność, odsetek i 95% CI Cloppera-Pearsona.

#### **Pierwotny punkt końcowy skuteczności — ocena wpływu leczenia na PWV (analiza ITT)**

Wyniki uzyskane w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty wskazują, że średnia wartość PWV na początku badania była istotnie wyższa niż średnia PWV na końcu badania oraz że sztywność aorty była wyższa na początku badania.

W tabeli 3 przedstawiono średnie wartości PWV w ciągu pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Średnie bezwzględne obniżenie PWV w czasie od pierwszej do ostatniej wizyty wynosiło  $0,95 \pm 1,87$  m/s, a średnie względne obniżenie PWV —  $8,4 \pm 17,6\%$ . Redukcja PWV w okresie badania była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Wartość sparowanego testu  $t$ -Studenta dla średniego obniżenia PWV w czasie od pierwszej do ostatniej wizyty wyniosła 4,35. Biorąc pod

uwagę fakt, że liczba stopni swobody dla sparowanego testu  $t$ -Studenta wynosiła 73, redukcja ta była istotna statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

Na rycinie 1 przedstawiono trend w kierunku obniżenia wartości PWV w okresie badania. Większość linii w obrębie wykresu obrazuje spadek wartości PWV.

#### **Pierwotny punkt końcowy skuteczności — ocena wpływu leczenia Alx (analiza ITT)**

Dane dotyczące Alx uzyskano w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty badania w podgrupie pacjentów. W analizie ITT (*intention-to-treat*) uwzględniono 74 pacjentów, od których pozyskano dane dotyczące PWV.

W tabeli 4 przedstawiono średnie wartości Alx w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Średni bezwzględny spadek wartości Alx w czasie od pierwszej do ostatniej wizyty wynosił  $0,23 \pm 10,78$ . Obniżenie to nie było istotne statystycznie ( $p = 0,855$ ). Wartość sparowanego testu  $t$ -Studenta dla średniej redukcji wartości Alx w czasie od pierwszej do ostatniej wizyty wyniosła 0,18. Biorąc pod uwagę fakt, że liczba stopni swobody dla sparowanego testu  $t$ -Studenta wynosiła 73, spadek wartości Alx był nieistotny statystycznie ( $p = 0,855$ ).

Tabela 4. Wartości współczynnika wzmocnienia (Alx) w okresie badania

Wizyta	n	Średnia wartość Alx		
		Średnia	Odchylenie standardowe	Asymptotyczny przedział ufności
Wizyta 1.	74	19,865	13,38	(16,76; 22,97)
Wizyta 5.	74	19,635	12,31	(16,78; 22,49)

Tabela 5. Wartości średnie centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i centralnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w ramach badania

Wizyta	n	Centralne SBP			Centralne DBP		
		Średnia	SD	Asymptotyczny CI	Średnia	SD	Asymptotyczny CI
Wizyta 1.	74	139,838	11,39	(137,2; 142,48)	95,216	7,50	(93,48; 96,95)
Wizyta 5.	74	120,149	12,39	(117,28; 123,02)	81,230	6,76	(79,66; 82,8)

CI — przedział ufności; SD — odchylenie standardowe

Tabela 6. Wartości średnie obwodowego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w ramach badania

Wizyta	n	Obwodowe SBP			Obwodowe DBP		
		Średnia	SD	Asymptotyczny CI	Średnia	SD	Asymptotyczny CI
Wizyta 1.	74	151,649	10,49	(149,22; 154,08)	94,189	7,62	(92,42; 95,96)
Wizyta 5.	74	130,716	11,60	(128,03; 133,4)	80,351	6,71	(78,8; 81,91)

CI — przedział ufności; SD — odchylenie standardowe

**Pierwotny punkt końcowy skuteczności — porównanie bezwzględnych (średnich) różnic w zakresie redukcji CBP w porównaniu z obniżeniem obwodowego ciśnienia tętniczego, w porównaniu z wartościami wyjściowymi (analiza ITT)**

Dane dotyczące centralnego i obwodowego BP uzyskano w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w podgrupie pacjentów. W analizie ITT uwzględniono 74 pacjentów.

W tabelach 5 i 6 przedstawiono średnie wartości centralnego i obwodowego SBP i DPB w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty. Z jednej strony, średnie bezwzględne obniżenie wartości centralnego SBP i DBP wynosiło, odpowiednio,  $19,69 \pm 12,95$  mm Hg (średnie względne obniżenie  $13,8 \pm 8,6\%$ ) i  $13,99 \pm 8,51$  mm Hg (średnie względne obniżenie  $14,3 \pm 8,5\%$ ). Z drugiej strony, średnia bezwzględna redukcja wartości obwodowego SBP i DBP wynosiła, odpowiednio,  $20,93 \pm 12,79$  mm Hg (średnie względne obniżenie  $13,6 \pm 7,7\%$ ) i  $13,84 \pm 8,69$  mm Hg (średnie względne obniżenie  $14,3 \pm 8,8\%$ ). Zmniejszenie wartości średnich zarówno w przypadku centralnych, jak i obwodowych SBP i DBP między pierwszą i ostatnią wizytą było istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Wartości sparowanego testu t-Studenta dla średniej redukcji wartości SBP i DBP wynosiły odpowiednio 13,08 i 14,14. W przypadku średniej redukcji obwodowego SBP i DBP wartości sparowanego te-

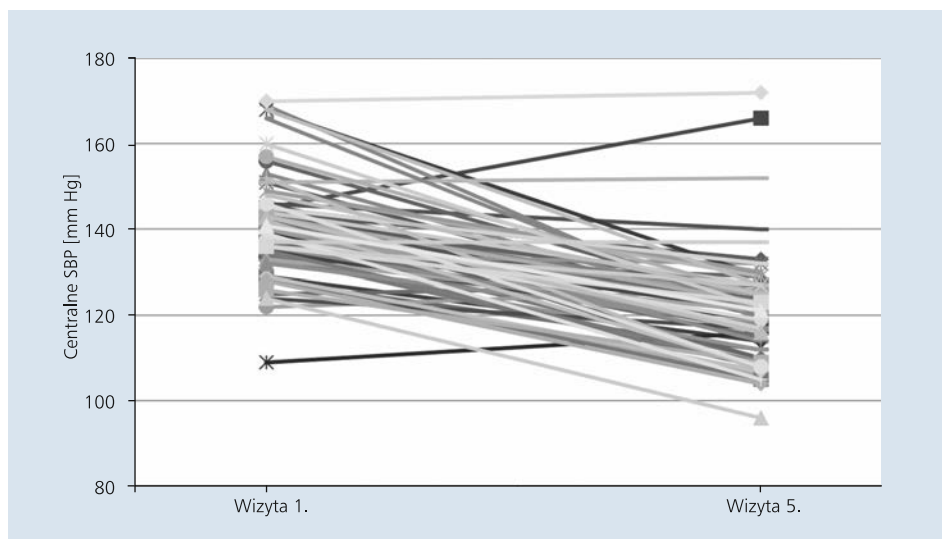
stu wynosiły odpowiednio 14,08 i 13,69. Biorąc pod uwagę fakt, że liczba stopni swobody dla wszystkich sparowanych testów t-Studenta wynosiła 73, obniżenia te we wszystkich przypadkach były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ).

Na rycinach 2 i 3 przedstawiono trendy w zakresie obniżenia CBP podczas badania. Większość linii na obu wykresach wskazuje na obniżenie centralnego SBP lub DBP.

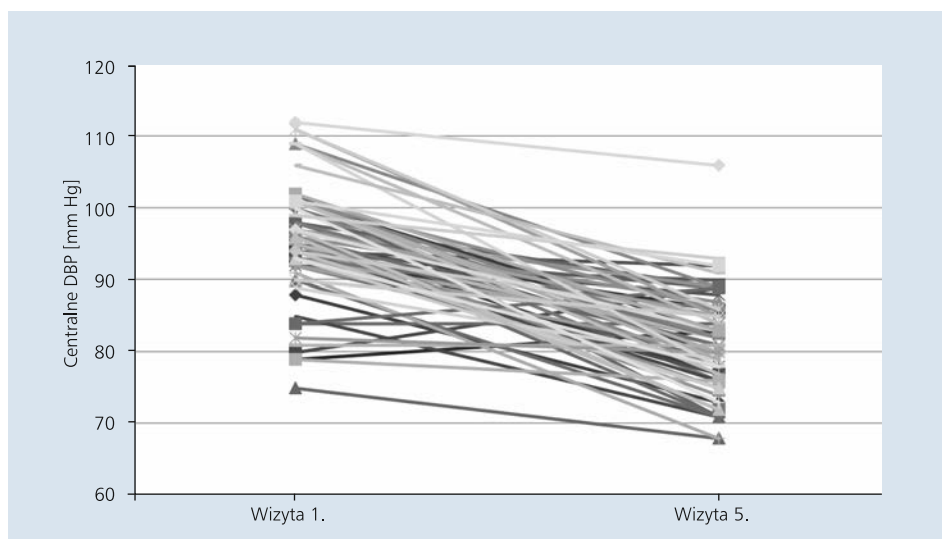
**Drugorzędowy punkt końcowy — porównanie pierwszorzędowych punktów końcowych między monoterapią a leczeniem skojarzonym (analiza PP)**

Wpływ leczenia na sztywność aorty (analiza PP) Sztywność aorty zmniejszyła się w przypadku stosowania zarówno monoterapii, jak i leczenia skojarzonego. W obu grupach wartość PWV uległa redukcji w okresie między pierwszą a ostatnią wizytą w ramach badania. Bezwzględne i względne obniżenia wartości PWV między monoterapią i leczeniem skojarzonym były nieistotne statystycznie, co świadczy o tym, że różnica pod względem zmniejszenia sztywności między tymi dwoma grupami nie była istotna statystycznie.

Do analizy PP włączono 39 pacjentów, u których uzyskano dane dotyczące PWV w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty. Uwzględniono 9 chorych w grupie poddanej leczeniu skojarzonemu oraz 30 pacjentów w grupie otrzymujących lek w ramach monoterapii.



**Rycina 2.** Wartości centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty u 74 pacjentów z podgrupy



**Rycina 3.** Wartości centralnego rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty u 74 pacjentów z podgrupy

W tabeli 7 przedstawiono średnie wartości PWV w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Średnie bezwzględne obniżenie wartości PWV w okresie od pierwszej do ostatniej wizyty w grupach objętej leczeniem skojarzonym i poddanej monoterapii wynosiło odpowiednio  $1,87 \pm 3,15$  m/s (średnie względne obniżenie PWV  $16,0 \pm 27,8\%$ ) i  $0,63 \pm 0,86$  m/s (średnie względne obniżenie PWV  $5,9 \pm 8,6\%$ ).

Różnica średniego bezwzględnego i względnego obniżenia wartości PWV między grupami otrzymującymi lek w monoterapii i w ramach leczenia skojarzonego była nieistotna statystycznie.

#### Wpływ leczenia na AIx (analiza PP)

Dane dotyczące AIx pozyskano w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu w podgrupie pacjentów. Do analizy PP (*per protocol*) włączono 39 pacjentów, u których uzyskano dane dotyczące wartości AIx. U 9 pacjentów włączonych do analizy stosowano leczenie skojarzone, a 30 chorym podawano lek w ramach monoterapii.

W tabeli 8 przedstawiono średnie wartości AIx w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Średnie bezwzględne obniżenie wartości AIx w okresie od pierwszej do ostatniej wizyty wynosiło w przypadku leczenia skojarzonego

**Tabela 7.** Wartości prędkości propagacji fali tętna w trakcie badania u pacjentów przyjmujących lek w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego

Wizyta	Leczenie skojarzone			Monoterapia		
	n	Średnia	SD	n	Średnia	SD
Wizyta 1.*	9	11,944	2,05	30	9,173	2,26
Wizyta 5.	9	10,078	3,86	30	8,547	1,92

\*Leczenie skojarzone stosowano po raz pierwszy w trakcie wizyty 3. i dodatkowo wizyty 4.; SD — odchylenie standardowe

**Tabela 8.** Wartości współczynnika wzmocnienia w trakcie badania u pacjentów przyjmujących lek w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego

Wizyta	Leczenie skojarzone			Monoterapia		
	n	Średnia	SD	n	Średnia	SD
Wizyta 1.*	9	25,000	8,99	30	16,467	15,95
Wizyta 5.	9	18,111	13,61	30	18,200	12,98

\*Leczenie skojarzone stosowano po raz pierwszy w trakcie wizyty 3. i dodatkowo wizyty 4.; SD — odchylenie standardowe

6,89 ± 13,41, natomiast w grupie otrzymującej lek w ramach monoterapii średnia wartość Alx w tym samym okresie wzrosła o 1,73 ± 10,19.

Średnia bezwzględna różnica wartości Alx między grupami stosującymi lek w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego nie była istotna statystycznie.

#### **Bezwzględne (średnie) różnice w zakresie redukcji CBP w porównaniu z obniżeniem obwodowego BP, w porównaniu z wartościami wyjściowymi (analiza PP)**

Dane dotyczące wartości centralnego i obwodowego BP uzyskano w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu w podgrupie pacjentów. Do analizy PP włączono 39 pacjentów, u których uzyskano dane dotyczące PWV w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty. Dziewięciu uwzględnionych chorych było poddanych leczeniu skojarzonemu, zaś pozostałych 30 pacjentów — monoterapii.

W tabelach 9 i 10 przedstawiono średnie wartości centralnego i obwodowego SBP i DBP u pacjentów otrzymujących lek w ramach monoterapii lub leczenia skojarzonego w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Średnie bezwzględne obniżenie wartości centralnego SBP i DBP wynosiło odpowiednio 30,56 ± 21,44 mm Hg (średnie względne obniżenie 19,4 ± 13,7%) i 18,89 ± 10,94 mm Hg (średnie względne obniżenie 18,0 ± 11,4%) w przypadku leczenia skojarzonego oraz 17,73 ± 10,69 mm Hg (średnie względne obniżenie 12,9 ± 7,8%) i 13,50 ± 9,31 mm Hg (średnie względne obniżenie 14,0 ± 9,5%) w grupie stosującej lek w monoterapii.

Z kolei średnia bezwzględna redukcja wartości obwodowego SBP i DBP wynosiła odpowiednio 27,22 ± 19,32 mm Hg (średnie względne obniżenie 16,3 ± 11,1%) i 19,11 ± 11,04 mm Hg (średnie względne

obniżenie 18,4 ± 11,6%) w grupie stosującej leczenie skojarzone oraz odpowiednio 18,33 ± 10,50 mm Hg (średnie względne obniżenie 12,2 ± 6,9%) i 13,40 ± 9,56 mm Hg (średnie względne obniżenie 14,0 ± 9,8%) w grupie stosującej lek w monoterapii.

Różnica obniżenia zarówno centralnego, jak i obwodowego, średniego SBP i DBP między grupami stosującymi leczenie skojarzone i monoterapię była nieistotna statystycznie.

## **DYSKUSJA**

W międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym, prospektywnym badaniu fazy IV poddano ocenie skuteczność i bezpieczeństwo walsartanu lub jego połączenia z HCTZ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego stopnia. Do badania VICTORY [9] włączono 365 pacjentów z 5 krajów. Przed rozpoczęciem aktywnego leczenia, chorzy wcześniej poddawani terapii musieli przejść okres 1-tygodniowej eliminacji leku z organizmu. Pacjenci spełniający wszystkie kryteria włączenia zostali uwzględnieni w badaniu. Wszyscy pacjenci rozpoczęli aktywne leczenie, przyjmując walsartan w dawce 80 mg (z wyjątkiem Rosji, gdzie chorzy wcześniej poddawani terapii rozpoczęli badanie, otrzymując walsartan w dawce 160 mg — wniosek komisji bioetycznej — co nie miało jakiegokolwiek wpływu na wyniki badania), którego dawkowanie było zwiększane na poszczególnych wizytach kontrolnych zgodnie ze schematem dawkowania i uzyskaniem docelowej wartości BP.

W podgrupie 74 pacjentów średnie bezwzględne obniżenie wartości PWV w okresie od pierwszej do ostatniej wizyty wynosiło 0,95 ± 1,87 m/s i było istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Zgodnie z równaniem Moens-Kortewega wyniki te stanowią potwierdzenie, że walsartan i połączenie walsartanu i HCTZ o ustalonej dawce u pacjentów z nadciś-



**Tabela 9.** Wartości średnie centralnego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu u pacjentów przyjmujących lek w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego

Wizyta	Leczenie skojarzone					Monoterapia				
	n	SBP		DBP		n	SBP		DBP	
		Średnia	SD	Średnia	SD		Średnia	SD	Średnia	SD
Wizyta 1.*	9	153,667	12,33	100,556	9,48	30	134,633	9,63	93,667	6,23
Wizyta 5.	9	123,111	17,66	81,667	5,87	30	116,900	8,64	80,167	6,33

\*Leczenie skojarzone stosowano po raz pierwszy w trakcie wizyty 3. i dodatkowo wizyty 4.; SD — odchylenie standardowe

**Tabela 10.** Wartości średnie obwodowego skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) i rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu u pacjentów przyjmujących lek w ramach monoterapii oraz leczenia skojarzonego

Wizyta	Leczenie skojarzone					Monoterapia				
	n	SBP		DBP		n	SBP		DBP	
		Średnia	SD	Średnia	SD		Średnia	SD	Średnia	SD
Wizyta 1.*	9	164,556	10,51	99,556	9,46	30	147,600	8,36	92,633	6,47
Wizyta 5.	9	137,333	17,49	80,444	5,32	30	129,267	8,74	79,233	6,46

\*Leczenie skojarzone stosowano po raz pierwszy w trakcie wizyty 3. i dodatkowo wizyty 4.; SD — odchylenie standardowe

nieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego powoduje zmniejszenie sztywności aorty. Leczenie za pomocą walsartanu może skutkować korzystnymi zmianami strukturalnymi w obrębie ścian tętnic. Nowa obserwacja autorów wskazująca, że ARB u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym modulują sztywność aortalną, może przynajmniej częściowo tłumaczyć korzystne efekty protekcyjne w zakresie układu sercowo-naczyniowego stwierdzone w przypadku hamowania układu renina–angiotensyna w kilku randomizowanych badaniach z grupą kontrolną [11–14].

Zwiększoną sztywność aorty należy prawdopodobnie przypisać podwyższonej sztywności ściany wewnętrznej bardziej niż samemu podwyższonemu BP. Ze względu na fakt, że podwyższona wartość aortalnej prędkości fali tętna (AoPWV) może niekorzystnie wpływać na ciśnienie centralne i funkcję serca, zwykle obniżenie obwodowego BP może się okazać niewystarczające. Mimo że, jak dotąd, w żadnym z badań klinicznych nie wykazano, że zróżnicowane obniżanie wartości AoPWV za pomocą farmakoterapii skutkuje różnymi wynikami w zakresie funkcji serca i nerek, to opisywana praca stanowi platformę do dalszego poszukiwania odpowiedzi na te ważne kwestie w przyszłych badaniach klinicznych.

W obrębie tej samej podgrupy pacjentów przeprowadzono pomiary centralnego i obwodowego BP, jak również Alx. Z jednej strony zarówno średnie bezwzględne, jak i względne obniżenie wartości centralnego i obwodowego BP były istotne statystycznie ( $p < 0,0001$ ). Z drugiej strony, nie wykazano istotności statystycznej ( $p < 0,0001$ ) w zakresie wyników dotyczących Alx między wartościami uzyskanymi w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty.

Pomiary centralnego BP i Alx niekoniecznie odnoszą się do tych samych właściwości ściany tętniczej jak w pomiarach uzyskanych w przypadku PWV. Centralne BP i Alx odzwierciedlają zjawisko odbicia fali ciśnienia od części dystalnych łożyska naczyniowego (naczynia odporowe — zjawisko *impedance mismatch*) i stanowią jedynie pośrednie, zastępcze markery sztywności aorty. Zwiększona sztywność aorty jest odpowiedzialna za prędkość przekazywania fali ciśnienia. Nasilenie odbicia fali, a tym samym BP i Alx, zależą natomiast głównie od zdolności układu naczyniowego do odbijania fal, na co można wpływać niezależnie od procesu sztywnienia tętnic [15].

Porównanie obniżenia wartości BP między grupami stosującymi lek w ramach monoterapii i leczenia skojarzonego między wizytą 3. i 5. wykazało istotność statystyczną ( $p < 0,0001$ ). Należy pamiętać, że leczenie skojarzone rozpoczynano u pacjentów, u których nie uzyskano docelowych wartości BP w trakcie wizyt 3. i 4.

Opisane badanie ma pewne ograniczenia. Jego otwarty charakter nie pozwala na porównanie efektu związanego z innym leczeniem. Nie przeprowadzono bezpośrednich pomiarów właściwości mechanicznych ścian naczyń. Wymagałoby to zastosowania technik inwazyjnych, których nie można było wykorzystać w badaniu klinicznym, oraz oceny AoPWV zmierzonej metodą tonometrii aplanacyjnej, która jest dobrze udokumentowanym, dokładnym i czułym markerem sztywności w obrębie dużych tętnic.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego, względnego i bezwzględnego obniżenia wszystkich pozostałych punktów końcowych skuteczności odnoszących się do analizowanej podgrupy między pacjentami stosującymi lek w ramach monoterapii i leczenia skojarzonego. Dane do-

tyczące PWV i CBP uzyskano w trakcie pierwszej i ostatniej wizyty w badaniu. Dlatego porównanie danych u pacjentów stosujących lek w monoterapii i chorych poddanych leczeniu skojarzonemu jest w tym przypadku nieodpowiednie i nie zapewnia precyzyjnych informacji, czy leczenie skojarzone zapewnia lepsze wyniki niż monoterapia, czy też nie. Wynika to z faktu, że leczenia skojarzonego nie stosowano w analizowanej podgrupie przez cały okres badania. Istotność statystyczną różnic między leczeniem skojarzonym i monoterapią potwierdzono również w odniesieniu do średnich wartości SBP i DBP, średniego obwodowego i centralnego SBP oraz średniej PWV w trakcie poszczególnych wizyt kontrolnych.

### WNIOSKI

Wyniki uzyskane w badaniu VICTORY wskazują, że walsartan oraz połączenie walsartanu i HCTZ o ustalonej dawce powodują obniżenie wartości BP u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Co więcej, dane dotyczące PWV wskazują, że oba badane leki powodują zmniejszenie sztywności aorty. Dlatego wyniki te mają bezpośrednie konsekwencje kliniczne i powinny zwrócić uwagę na konieczność wczesnego rozpoczynania terapii, która — poza obniżeniem BP mierzzonego na ramieniu — zapewnia korzystne zmniejszenie wartości PWV. Obniżenie centralnego SBP i DBP było większe niż obniżenie wartości SBP i DBP mierzonych na ramieniu.

**Podziękowania:** Członkowie grupy badawczej w badaniu VICTORY ze Słowenii: Salobir Barbara, Erhatič Andrej, Pintar Romana, Rus Primož, Bavdek Dušan, Štefančič Gašperšič Marija, Benedičič Nikolaj, Žorž Gojmir; z Chorwacji: Krstačić Goran, Božič Borka, Prkačin Ingrid, Kranjčević Stjepan, Počanić Darko; z Czech: Filipovsky Jan, Souček Miroslav; z Rosji: Arkhipov Mikhail, Grinstein Yuriy, Ostroumova Olga, Galyavich Albert, Nedogoda Sergey, Rotar Oxana, Khaisheva Larisa; z Ukrainy: Swischenko Eugenia, Dolzhenko Marina, Kushnir Svitlana, Radchenko Ganna.

**Źródło finansowania:** Firma KRKA, d.d., Novo mesto, Słowenia udzieliła finansowego wsparcia w celu realizacji badania.

**Konflikt interesów:** Rok Accetto i Jiri Widimsky Jr. otrzymali honoraria od firmy Krka, d.d., Novo mesto, Lubiana, Słowenia, Breda Barbic Zagar jest dyrektorem medycznym w firmie Krka, d.d., Novo mesto, Lubiana, Słowenia. Pozostali autorzy nie zgłosili żadnych konfliktów interesów.

### Piśmiennictwo

- James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311(5): 507–520, doi: [10.1001/jama.2013.284427](https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427), indexed in Pubmed: [24352797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24352797/).
- Caretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000; 101(3): 329–335, doi: [10.1161/01.cir.101.3.329](https://doi.org/10.1161/01.cir.101.3.329), indexed in Pubmed: [10645931](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10645931/).
- Musini VM, Tejani AM, Bassett JM, et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4(CD000028), doi: [10.1002/14651858.CD000028.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000028.pub2).
- Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008; 336(7653): 1121–1123, doi: [10.1136/bmj.39548.738368.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39548.738368.BE), indexed in Pubmed: [18480116](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18480116/).
- Safar ME, Henry O, Meaume S. Aortic pulse wave velocity: an independent marker of cardiovascular risk. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002; 11(5): 295–298, indexed in Pubmed: [12214167](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12214167/).
- Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50(1): 197–203, doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089078), indexed in Pubmed: [17485598](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485598/).
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; 113(9): 1213–1225, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496), indexed in Pubmed: [16476843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16476843/).
- Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001; 38(4): 922–926, doi: [10.1161/hy1001.095774](https://doi.org/10.1161/hy1001.095774).
- Accetto R, Chazova IY, Sirenko Y, et al. The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension - the VICTORY trial. *Kardiol Pol*. 2017; 75(1): 55–64, doi: [10.5603/KP.a2016.0135](https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0135), indexed in Pubmed: [27714718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27714718/).
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–1357, doi: [10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc](https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc), indexed in Pubmed: [23817082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817082/).
- Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; 106(6): 672–678, doi: [10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A), indexed in Pubmed: [12163426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12163426/).
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; 345(12): 851–860, doi: [10.1056/NEJMoa011303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303), indexed in Pubmed: [11565517](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565517/).
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355(9200): 253–259, doi: [10.1016/s0140-6736\(99\)12323-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)12323-7), indexed in Pubmed: [10675071](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10675071/).
- Dahlöf B, Devereux R, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995–1003, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08089-3).
- Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC, et al. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension*. 2006; 48(3): 404–410, doi: [10.1161/01.HYP.0000237669.64066.c5](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000237669.64066.c5), indexed in Pubmed: [16908758](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908758/).



# The efficacy and safety of valsartan and a combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension — a subgroup analysis of the effect of valsartan and its combination with hydrochlorothiazide on pulse wave velocity and central blood pressure

Rok Accetto<sup>1</sup>, Jiri Widimsky Jr.<sup>2</sup>, Josip Vincelj<sup>3</sup>, Yuriy Sirenko<sup>4</sup>, Irina Chazova Yevgenyevna<sup>5</sup>, Breda Barbic Zagar<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Ljubljana, Slovenia

<sup>2</sup>Centre for Hypertension, 3<sup>rd</sup> Internal Department, General Faculty Hospital, 1<sup>st</sup> Medical Faculty, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>3</sup>Institute of Cardiovascular Diseases, Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia

<sup>4</sup>Institute of Cardiology, Kyiv, Ukraine

<sup>5</sup>Institute of Clinical Cardiology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup>Krka, d. d., Novo mesto, Ljubljana, Slovenia

## Abstract

**Background and aim:** The aim of the study was to establish the effect of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide (HCTZ), in a wide population of patients with mild to moderate arterial hypertension, on pulse wave velocity (PWV) and central blood pressure (CBP).

**Methods:** International, multicentre, open-labelled, prospective trial. After one week of washout in previously treated patients, the patients were treated for 16 weeks according to the protocol. Naïve patients received the treatment immediately. During the active treatment, 4 visits were planned for each patient to obtain data for the primary and secondary efficacy. At the beginning and at the end of the study PWV and CBP were performed with central arterial pressure waveform analysis (SphygmoCor<sup>®</sup>, Atcor Medical). This study is registered with clinicaltrialsregister.eu, EudraCT number 2012-005129-57.

**Results:** The results of the present VICTORY trial showed that valsartan and combination of valsartan and HCTZ effectively reduced the brachial blood pressure in patients with mild to moderate arterial hypertension as well as PWV, augmentation index (AIx, although not statistically significant), central systolic blood pressure and central diastolic blood pressure.

**Conclusions:** Valsartan and valsartan/HCTZ improve arterial stiffness in patients with mild to moderate hypertension.

**Key words:** pulse wave analysis, antihypertensive agent, valsartan, clinical trial

## Address for correspondence:

prof. Rok Accetto Department of Hypertension, University Medical Centre Ljubljana, Hospital Dr. Peter Držaj, Vodnikova c. 62, 1000, Ljubljana, Slovenia, e-mail: rok.accetto@kclj.si

Received: 15.11.2017

Accepted: 23.11.2017

Available as AoP: 30.11.2017