PRZYPADKI KLINICZNE

Walsartan w codziennej praktyce klinicznej – o czym trzeba pamiętać?

Valsartan in daily clinical practice – what do you need to remember?

Dr n. med. Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

WPROWADZENIE

Walsartan jest skutecznym lekiem hipotensyjnym o długim czasie działania i korzystnym profilu bezpieczeństwa. Stosowany jest w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi. Poniżej przedstawiam opis trzech ciekawych przypadków pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i: 1. po udarze mózgu, 2. z zaburzeniami potencji oraz 3. z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), u których leczenie walsartanem pozwoliło na prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji zmniejszyło ryzyko sercowo-naczyniowe.

PACJENTKA PIERWSZA

61-letnia pacjentka zgłosiła się do lekarza z powodu pogorszenia samopoczucia oraz uderzeń gorąca z towarzyszącym uczuciem kołatania serca wybudzających ją ze snu lub występujących we wczesnych godzinach porannych. Przed ok. 11 laty pacjentka przebyła udar niedokrwienny mózgu. Obecnie bez żadnych deficytów neurologicznych. Przed udarem mózgu pacjentka nie leczyła się przewlekle z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Po epizodzie niedokrwiennym była leczona kwasem acetylosalicylowym w dawce 75 mg oraz inhibitorem konwertazy angiotensyny (enalapril dwa razy 10 mg na dobę), który po pewnym czasie, z powodu nietolerancji (uciążliwy kaszel) został zamieniony na walsartan w dawce 80 mg na dobę i jest do tej pory regularnie przyjmowany. Na początku terapii pacjentka sporadycznie wykonywała samodzielne pomiary ciśnienia tętniczego, które, jak mówi, nie przekraczało 130/80 mmHg. Zarówno dobre samopoczucie ogólne, jak i prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego spowodowały, że zaprzestała ona wykonywania samodzielnych pomiarów.

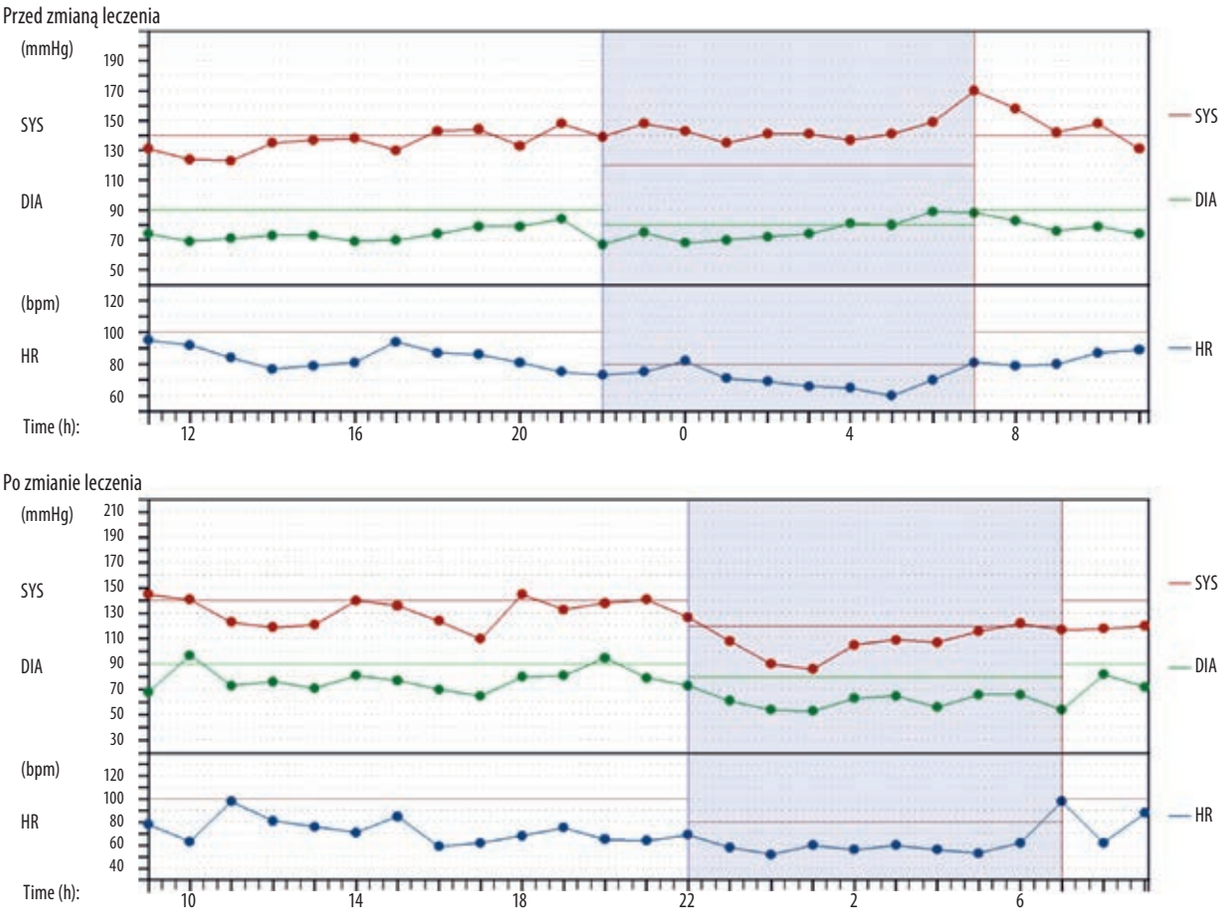
Podczas pierwszej wizyty pomiar ciśnienia tętniczego pokazał 148/85 mmHg. Lekarz zalecił chorej wykonanie 24-godzinnej automatycznej rejestracji wartości ciśnienia tętniczego (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) oraz wykonanie morfologii i badań biochemicznych, w tym oznaczenia jonogramu oraz lipidogramu.

Na podstawie wyniku badania ABPM stwierdzono nieprawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego. Średnie wartości w przedziale 24 godzin wynosiły 145/84 mmHg, podczas czuwania 148/92 mmHg, a podczas snu 142/76 mmHg, przy średniej częstości akcji serca ok. 78 uderzeń na minutę. Nie obserwowano fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego podczas snu. Stwierdzono również występowanie nadmiernego porannego wzrostu ciśnienia (zjawisko *morning surge*) (ryc. 1). Wyniki badań laboratoryjnych pozostawały w granicach normy.

Zdecydowano się na pozostawienie dotychczas przyjmowanego walsartanu i zwiększenie dawki do 160 mg/24 h oraz dołączenie do niego hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg. Oba leki, w postaci preparatu złożonego, polecono pacjentce przyjmować wieczorem, a nie rano, jak dotychczas. Dodatkowo w ra-

RYCINA 1

Wynik 24-godzinnej rejestracji ciśnienia tętniczego zarówno przed zmianą farmakoterapii, jak i po niej.



SYS – ciśnienie skurczowe; DIA – ciśnienie rozkurczowe; HR – częstość akcji serca; time – czas rejestracji.

mach prewencji wtórnej udaru mózgu do leczenia włączono atorwastatynę w dawce 20 mg/24 h.

Kontrolne badanie ABPM przeprowadzone po 4 tygodniach leczenia pokazało prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego (średnio podczas 24 godzin 128/76 mmHg), z prawidłowym, fizjologicznym spadkiem jego wartości w godzinach nocnych (ciśnienie skurczowe: 14%, ciśnienie rozkurczowe: 10%). Jednocześnie nie obserwowano zjawiska *morning surge* (ryc. 1). Obecnie pacjentka czuje się dobrze, nie skarży się na uderzenia gorąca ani na bóle głowy.

PACJENT DRUGI

56-letni palący papierosy mężczyzna zgłosił się do lekarza z powodu nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego oraz towarzyszących zaburzeń potencji, które pojawiły się ok. 6 miesięcy przed wizytą. Dotychczas mężczyzna nie leczył się przewlekle z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Podczas dwukrotnego pomiaru wykonanego w czasie wizyty średnie ciśnienie tętnicze wyniosło 174/108 mmHg, natomiast średnia częstość akcji serca wyniosła 90 uderzeń na minutę. Pacjenta skierowano na konsultację do lekarza seksuologa z powodu zaburzeń potencji oraz wdrożono leczenie nadciśnienia tętniczego obejmujące przyjmowanie walsartanu w dawce 80 mg na dobę (wieczorem) oraz nebiwololu w dawce 5 mg na dobę (rano). Ponadto pacjentowi zalecono modyfikację stylu życia obejmującą: redukcję masy ciała (BMI chorego wynosiło 27,3 kg/m^2), zwiększenie aktywności fizycznej, stosowanie diety śródziemnomorskiej, w tym zwiększenie spożycia warzyw i tłuszczów nienasyconych oraz redukcję spożycia soli kuchennej. Pacjentowi zalecono również regularne pomiary ciśnienia tętniczego. Wizytę kontrolną wyznaczono po ok. 4 tygodniach. Podczas wizyty kontrolnej okazało się, że pacjent nie przestrzega wystarczająco zalecenia modyfikacji stylu życia. Zwiększył, co prawda, aktywność fizyczną (jazda na rowerze, pływanie) do ok. godziny dwa do trzech razy w tygodniu, nie stosował jednak ww.

diety, ponadto nie udało mu się w tym relatywnie krótkim okresie zredukować masy ciała ani zaprzestać palenia. Dokonywane przez pacjenta samodzielne pomiary pokazały brak zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego. Wartości ciśnienia skurczowego wynosiły średnio ok. 145–155 mmHg, a ciśnienie rozkurczowe nie było niższe niż 100 mmHg. W pojedynczych pomiarach wartości przekraczały 160/110 mmHg. Średnia częstość akcji serca wynosiła 78 uderzeń na minutę. Pomiędzy wizytami pacjent odbył konsultację seksuologiczną, podczas której również zalecono mu modyfikację stylu życia i prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego oraz, w przypadku braku poprawy funkcji seksualnych pomimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego, przyjmowanie inhibitora fosfodiesterazy 5 – sildenafilu.

Pacjenta ponownie zachęcono do modyfikacji stylu życia oraz zmodyfikowano dotychczasową farmakoterapię nadciśnienia tętniczego. Zwiększono dawkę przyjmowanego walsartanu do 160 mg na dobę oraz kontynuowano terapię nebiwololem w dawce 5 mg na dobę. Kolejna wizyta kontrolna pokazała, że pacjent dalej nie stosuje się do zaleceń dietetycznych. Regularny, jeszcze bardziej intensywny wysiłek fizyczny pozwolił na redukcję masy ciała o ok. 2 kg. Pomiary ciśnienia tętniczego prowadzone przez pacjenta pokazały jego zadowalającą kontrolę. Średnie wartości wyniosły ok. 135/85 mmHg. Pacjent zauważył pewną poprawę funkcji seksualnych, sporadycznie stosował zalecony przez seksuologa sildenafil. Choremu zalecono kontynuację dotychczasowej farmakoterapii.

PACJENT TRZECI

68-letni pacjent, z rozpoznaną przed laty cukrzycą leczoną dietą, został skierowany do kardiologa z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i stabilnej choroby wieńcowej. U pacjenta przed kilkoma miesiącami rozpoznano przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Dolegliwościami, które skłoniły go do zgłoszenia się do lekarza, były: narastająca od kilku miesięcy duszność, bóle występujące przy wysiłku oraz suchy, bezproduktywny kaszel. Lekarz podstawowej opieki zdrowotnej na podstawie objawów, w tym zmian osłuchowych (świstów nad polami płuc), oraz wywiadu długoletniego nikotynizmu (50 paczkolat) zalecił konsultację pulmonologiczną oraz kardiologiczną. Zalecona przez pulmonologa spirometria potwierdziła wstępne rozpoznanie POChP (ryc. 2). Na podstawie klasyfikacji Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) z 2013 r. pacjenta zakwalifikowano do grupy B stopnia nasilenia POChP [1]. Do leczenia włączono salbutamol. Jednocześnie u pacjenta zdiagnozowano nadciśnienie tętnicze.

Podczas pierwszej wizyty pacjentowi wykonano ECHO serca, w którym oprócz niewielkiego przerostu przegrody międzykomorowej nie uwidoczniono znaczących nieprawidłowości. Zalecono modyfikację stylu życia obejmującą przede wszystkim rzucenie palenia (zalecone poprzednio również przez pulmonologa), prawidłową dietę oraz regularną kontrolę wartości glikemii. Do leczenia włączono w ramach prewencji pierwotnej epizodów sercowo-naczyniowych walsartan w dawce 160 mg/24 h, kwas acetylosalicylowy 75 mg/24 h, nebiwolol 2,5 mg/24 h oraz atorwastatynę w dawce 20 mg/24 h. Zalecono regularną kontrolę ciśnienia tętniczego oraz wizytę kontrolną po 3 miesiącach leczenia.

W zaplanowanym terminie pacjent ponownie zgłosił się na wizytę. Prowadzone systematycznie zapiski z pomiarów ciśnienia pokazały jego dobrą kontrolę: maksymalne wartości wynosiły 140/85 mmHg. Zalecono kontynuowanie leczenia walsartanem, atorwastatyną, kwasem acetylosalicylowym oraz nebiwololem w dotychczasowych dawkach, a także pozostawanie pod opieką poradni pulmonologicznej, kardiologicznej oraz lekarza POZ.

DYSKUSJA

W codziennej praktyce klinicznej często mamy do czynienia z pacjentami z nadciśnieniem tętniczym, któremu towarzyszy wiele chorób współistniejących. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego „Wybór leku/leków hipotensyjnych powinien uwzględniać: [...] obecność powikłań sercowo-naczyniowych, a także innych chorób towarzyszących, wiek i preferencje chorego, możliwość interakcji lekowych i działań niepożądanych" [2]. Bardzo istotne jest więc ustalenie odpowiedniego schematu farmakoterapii, uwzględniającego to, jakimi chorobami pacjent jest obciążony, oraz to, czy leki przyjmowane z innych wskazań nie wywołują interakcji z proponowanym przez nas leczeniem hipotensyjnym.

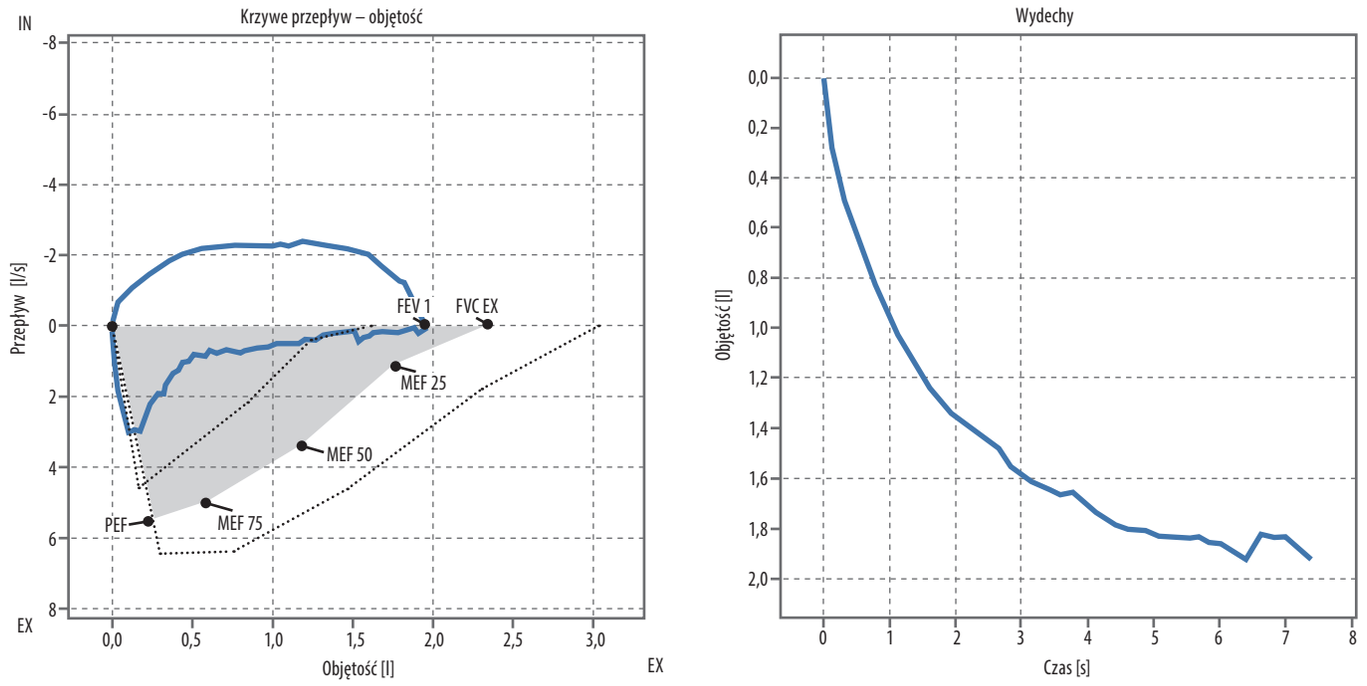
Omawiane przypadki przedstawiają trzech odmiennych pacjentów. Pierwsza pacjentka, poza przebytym w przeszłości udarem niedokrwiennym mózgu, nie miała wielu obciążeń kardiologicznych. Istotne w jej przypadku były natomiast: nieprawidłowa kontrola ciśnienia tętniczego oraz przede wszystkim brak fizjologicznych spadków ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych. Zmiana pory przyjmowania leku oraz dodanie do niego niewielkiej dawki diuretyku pozwoliły na skuteczne obniżenie ciśnienia tętniczego oraz normalizację jego profilu dobowego.

U drugiego pacjenta główną przyczyną zgłoszenia się do lekarza było nadciśnienie tętnicze, któremu towarzyszyły zaburzenia potencji. Nadciśnienie tętnicze dzięki zastosowaniu terapii walsartanem było prawidłowo kontrolowane. Natomiast u trzeciego pacjenta chorobą podstawową była POChP oraz nadciśnienie tętnicze jako konsekwencja wieloletniego nikotynizmu. Rozpoznanie POChP zmusiło kardiologa do wyboru konkretnej grupy leków, których stosowanie zalecane jest w przypadku współistnienia POChP z nadciśnieniem tętniczym.

Jak pokazano, mimo różnych profilów klinicznych u wszystkich prezentowanych pacjentów zastosowano walsartan, który jest jednym ze skuteczniejszych antagonistów receptora an-

RYCINA 2

Wynik badania spirometrycznego trzeciego pacjenta.



Lp.	Parametr	Jdn	Nal	Akt	A/N%	SR	P
1	FEV 1	l	1,95	0,96	49	-2,61	< 1
2	FVC IN	l	2,34	1,91	82	-1,00	16
3	FVC EX	l	2,34	1,97	84	-0,86	19
4	FIV 1	l		1,67			
5	FEV 1% FVC EX	%	77,42	48,73	63	-4,82	< 1
6	FEV 1% FVC IN	%		50,26			
7	PEF	l/s	5,53	3,04	55	-2,77	< 1
8	MEF 75	l/s	5,02	0,89	18	-3,06	< 1
9	MEF 50	l/s	3,38	0,53	16	-2,59	< 1
10	MEF 25	l/s	1,16	0,21	18	-1,38	8
11	MEF 50% FVC EX	%	144,44	26,90	19		
12	FEF 25/75	l/s	2,72	0,49	18	-2,62	< 1
13	MIF 50	l/s		2,24			
14	TPEF	s		0,04			
15	FET	s		7,40			
16	TTOT	s		8,88			
17	AEX	l*l/s	7,91	1,63	21		
18	FEV 6	l	2,76	1,88	68	-2,35	< 1
19	Grade	kl.					
20	IC	l	1,70				

giotensynowego AT_1 [3]. Jest to grupa leków, które działanie hipotensyjne zawdzięczają oddziaływaniu na układ renina–angiotensyna–aldosteron. Sartany, blokując receptor dla angiotensyny, osłabiają jej działanie polegające m.in. na skurczu naczyń krwionośnych oraz zwiększaniu retencji sodu i wody w organizmie [3]. Do przeciwwskazań do ich stosowania należą: ciąża, hiperkaliemia, przewlekła choroba nerek (z eGFR < 30 ml/min) oraz obustronne zwężenie tętnic nerkowych. Ponownie cytując wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, sartany są „preferowanymi lekami pierwszego rzutu w grupie pacjentów z: przerostem mięśnia lewej komory serca, przebytym udarem mózgu, cukrzycą, zespołem metabolicznym, dną moczanową, albuminurią lub białkomoczem, przewlekłą chorobą nerek lub ich niewydolnością, pacjentów z zaburzeniami potencji oraz z astmą oskrzelową/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc” [2]. Ewentualne preferowane leczenie skojarzone może obejmować stosowanie sartanów i diuretyku tiazydowego/tiazydopodobnego bądź antagonisty kanału wapniowego.

Nie zawsze mamy do czynienia z efektem klasy. Należy więc rozpatrywać korzyści, poparte dowodami naukowymi, płynące ze stosowania jednego konkretnego preparatu. Walsartan ma wysoką skuteczność wyrażającą się działaniem hipotensyjnym oraz redukcją ryzyka niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [4, 5]. Dodatkowo udowodniono, że jego stosowanie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju zarówno samej cukrzycy, jak i jej powikłań narządowych [6].

W przypadku pierwszej pacjentki poza przebytym udarem niedokrwiennym mózgu istotnym czynnikiem ryzyka była nieprawidłowa zmienność dobowa wartości ciśnienia tętniczego. Udowodniono, że ryzyko wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu jest najwyższe w godzinach porannych [7]. Natomiast występowanie porannych wzrostów ciśnienia, zwłaszcza, jak w przypadku naszej pacjentki, pojawiających się po przebudzeniu lub wybudzających ze snu, dodatkowo to ryzyko zwiększa [8]. Podobnie brak fizjologicznego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych jest czynnikiem ryzyka zwiększającym ryzyko wystąpienia udaru mózgu [9]. U przedstawionej pacjentki wystąpiły oba te czynniki jednocześnie. Zdecydowano się na zastosowanie walsartanu, dla którego udowodniono redukcję ryzyka wystąpienia udaru mózgu wśród pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [6]. Udowodniono, że jego zastosowanie w godzinach wieczornych pozwala na przywrócenie prawidłowego spadku ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych nawet u 75% leczonych w ten sposób pacjentów [10]. W naszym przypadku połączenie walsartanu z diuretykiem i zastosowanie ich w godzinach wieczornych pozwoliło na osiągnięcie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego oraz, co może nawet ważniejsze, na normalizację dobowego profilu ciśnienia tętniczego. Dodatkowo wybór preparatu złożonego umożliwił lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentkę.

Drugi pacjent zgłosił się do lekarza z powodu nadciśnienia tętniczego i współistniejących zaburzeń potencji. Jest to problem, który nie tylko nie powinien być przez lekarzy ignorowany, ale wymaga prawidłowego, kompleksowego leczenia. Wyniki dotychczasowych metaanaliz pokazały, że pacjenci z zaburzeniami potencji mają większe ryzyko choroby wieńcowej, udaru mózgu oraz zgonu niż osoby z populacji ogólnej [11]. Ponadto zaburzenia potencji mogą poprzedzać o kilka lat wystąpienie zawału serca czy udaru mózgu. Wybór odpowiedniego leczenia może nie tylko zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe, ale również korzystnie wpłynąć na funkcje seksualne. Występowanie nadciśnienia tętniczego łączy się z dysfunkcją śródbłonka, która z kolei jest przyczyną zaburzeń potencji. Także niektóre leki hipotensyjne, takie jak diuretyki czy stare β-adrenolityki (np. metoprolol) mogą negatywnie wpływać na sprawność seksualną [12]. Natomiast zastosowanie sartanów może te funkcje nawet poprawiać, jak wykazały niektóre badania [13].

Nadciśnienie tętnicze zostało w wytycznych GOLD określone jako najczęstsza choroba współistniejąca z POChP, a jego występowanie negatywnie wpływa na rokowanie chorych z tej grupy [1, 14]. Te same wytyczne podkreślają, że leczenie nadciśnienia tętniczego u pacjentów z POChP nie powinno się różnić od leczenia w populacji ogólnej. Należy jednak pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania niektórych grup leków, takich jak nieselektywne/mało selektywne β-adrenolityki. Współwystępowanie POChP i cukrzycy u trzeciego pacjenta skłoniło lekarza do wyboru walsartanu, który wydaje się szczególnie korzystny w tej sytuacji klinicznej [6].

Przedstawione przypadki pokazują, że walsartan stanowi skuteczną opcję leczenia hipotensyjnego pacjentów z różnymi chorobami współistniejącymi. Jego zastosowanie w odpowiednio dobranych dawkach, porach dnia i połączeniach z innymi lekami pozwala na uzyskanie prawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego, a także na poprawę funkcji seksualnych, zmniejszenie ryzyka rozwoju zarówno cukrzycy, jak i jej powikłań, a w grupie pacjentów z już rozpoznaną cukrzycą na lepszą jej kontrolę. Walsartan zmniejsza także ryzyko wystąpienia udaru mózgu oraz innych chorób układu sercowo-naczyniowego.

Adres do korespondencji
dr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: (22) 599-19-58, fax: (22) 599-19-57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 187: 347-365.
2. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Arterial Hypertension 2011; 15: 55-82.
3. Nixon R.M., Müller E., Lowy A., Falve et al.: Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63: 766-775.

4. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.: 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.
5. Sawada T., Yamada H., Dahlöf B., Matsubara H.; KYOTO HEART Study Group: Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur. Heart J. 2009; 30: 2461-2469.
6. The NAVIGATOR Study Group: Effect of Valsartan on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1477-1490.
7. Manfredini R., Gallerani M., Portaluppi F. et al.: Chronobiological patterns of onset of acute cerebrovascular diseases. Thromb. Res. 1997; 88: 451-463.
8. Li Y., Thijs L., Hansen T.W. et al.: The International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic Value of the Morning Blood Pressure Surge in 5645 Subjects From 8 Populations. Hypertension 2010; 55: 1040-1048.
9. Kario K., Pickering T.G., Matsuo T. et al.: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852-857.
10. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al.: Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. J. Hypertens. 2005; 23: 1913-1922.
11. Dong J.Y., Zhang Y.H., Qin L.Q.: Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. Meta-analysis of prospective cohort studies. J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 58: 1378-1385.
12. Grimm R.H., Grandits G.A., Prineas R.J. et al.: Longterm effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: treatment of mild hypertension study (TOMHS). Hypertension 1997; 29: 8-14.
13. Jackson G., Boon N., Eardley I. et al.: Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: evidence-based guidance and consensus. Int. J. Clin. Pract. 2010; 64: 848-857.
14. Fabbri L.M., Luppi F., Beghé B., Rabe K.F.: Complex chronic comorbidities of COPD. Eur. Respir J. 2008; 31: 204-212.