

Місце фіксованої комбінації валсартану та розувастатину в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією

За матеріалами XIX Національного конгресу кардіологів України, 26-28 вересня, м. Київ

Цього року були опубліковані оновлені клінічні рекомендації з менеджменту артеріальної гіпертензії (АГ) Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства артеріальної гіпертензії.



Про зміни в підходах до лікування АГ та корекції супутніх факторів ризику розповів завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов.

— У структурі загальної летальності серцево-судинної захворювання (ССЗ) продовжують займати провідні позиції. Серед кардіоваскулярних причин смерті найчастішими є коронарна хвороба й інсульти (зокрема, ішемічний інсульт). Отже, попередження інсультів і коронарних подій — одне з ключових завдань лікування хворих на ССЗ, зокрема на АГ.

Як із цим завданням справляється антигіпертензивна терапія, спрямована на контроль артеріального тиску (АТ)? У метааналізі рандомізованих клінічних досліджень, який виконали С. Thomopoulos, G. Parati і співавт. (2016), було показано значний позитивний вплив антигіпертензивного лікування на зниження ризику серцевої недостатності, а також достатнє зниження ризику інсультів (корелює зі ступенем зниження АТ). Утім, зменшення ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) та коронарних подій є досить невеликим, майже незначним. Інакше кажучи, антигіпертензивного препарату (навіть якщо контроль АТ забезпечений) недостатньо, щоб попередити пов'язані з ІХС ускладнення, зокрема інфаркт міокарда (ІМ).

У відповідь на запитання, які препарати мають найпотужніший вплив на зниження ризику саме коронарних подій, досить велика частка українських лікарів вказує на ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Але сьогодні з огляду на результати останніх досліджень позиції АСК як препарату первинної профілактики кардіоваскулярних подій дуже сильно похитнулись. У серпні-вересні поточного року з'явилося одразу декілька публікацій стосовно сумнівної ролі АСК у первинній профілактиці (дослідження ASCEND та ARRIVE; McNeil J.J. et al., 2018), що зробило тему аспірину однією з найбільш обговорюваних протягом останніх місяців. Ці дослідження сумарно включили близько 50 тис. учасників, отримані результати спонукають кардіологів переглянути групи пацієнтів, які потребують призначення АСК.

Безумовно, АСК зберігає свої позиції як препарат вторинної профілактики в осіб з ІХС, проте АСК неефективна в пацієнтів похилого віку, з багатьма факторами ризику, цукровим діабетом (ЦД), які не мають ІХС. Відтак, призначення АСК на етапі первинної профілактики наразі є дуже сумнівним.

То який він, сучасний пацієнт? Він має добре контрольований АТ і цукор крові (при наявному ЦД), у нього скориговані інші фактори ризику, він отримує препарат групи статинів. Якщо ці умови виконані, то додаткове призначення АСК як засобу первинної профілактики для цього пацієнта не дає жодних переваг, тож не має сенсу.

При цьому питання залишається відкритим. Яке призначення лікаря здатне ефективно знижувати ризик коронарних подій? З цієї метою раціонально включати в лікування пацієнтів з м'якою АГ та додатковими факторами ризику статини. Ми звикли розглядати статини як додаткові препарати, націлені тільки на дисліпідемію. Але сьогодні слід переглянути цю позицію, тому що для зменшення ризику подій,

пов'язаних з атеросклерозом, найпотужнішим класом препаратів є саме статини. Жоден атигіпертензивний засіб не може конкурувати зі статинами щодо ступеня зниження ризику ІМ. Наприклад, дослідження ASCOT уже стало класичним. У цій роботі призначення невеликої дози аторвастатину (10 мг) сприяло зниженню ризику коронарних подій більш ніж на третину. Антигіпертензивні препарати в інших дослідженнях у кращому разі зменшували ризик ІМ лише на чверть.

У дослідженні HOPE-3 (2016), яке включило 12705 пацієнтів помірного ризику без ІХС, призначення розувастатину в дозі 10 мг забезпечило значне зниження ризику серцево-судинних ускладнень в порівнянні з плацебо. Варто зауважити, що власне антигіпертензивна терапія в осіб з невисокими цифрами АТ недостатньо впливала на зниження ризику ІМ, інсульту, ревазуляризації та інших подій. Але розувастатин, як у монотерапії, так і в поєднанні з антигіпертензивною терапією, суттєво зменшував ризик подій у пацієнтів з групи помірного ризику. Отже, статини слід розглядати як потужний метод первинної профілактики ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом.

Ця позиція чітко пояснює ідею створення фіксованої комбінації антигіпертензивного засобу зі статином. Така комбінація під назвою Валарокс уперше сьогодні представлена на українському фармацевтичному ринку компанією KRKA. Цей комбінований препарат містить розувастатин (10 мг або 20 мг) та валсартан (80 мг або 160 мг). Для зазначеної комбінації не випадково був обраний валсартан — молекула класу сартанів, що є найбільш вивченою в цьому класі та застосовується найчастіше.

На сьогодні нфемає суттєвої різниці в ефективності між інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та сартанами в лікуванні АГ. Органопротекторні ефекти доведені для обох класів препаратів. Цього року з'явилася підготовлена в співавторстві публікація експерта зі світовим ім'ям Ф.Н. Messerli під назвою «ІАПФ при гіпертензії: призначити чи ні?». Навіть такі запитання висуває ним гіпертензіологія. І це пояснюється досить потужною доказовою базою органопротекторних властивостей, які демонструють сартани.

Зокрема, валсартан у дослідженнях довів не лише антигіпертензивну активність, а й позитивний вплив на покращення еластичності артерій, самостійний антитромбоцитарний ефект, зменшення ступеня протеїнурії на 51%, зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності на 7%, загального холестерину на 6%, С-реактивного протеїну на 9% (Hollenberg N.K., 2007; Niklas A., Tykarski A., 2009).

Оцінка органних ушкоджень та їх корекція на фоні антигіпертензивної терапії мають бути одним з пріоритетних напрямів лікування пацієнта. Для оцінки органних ушкоджень, медіатором яких є АГ, відповідно до положень нових європейських рекомендацій повинні застосовуватися базові тести: 12-канальна електрокардіографія, співвідношення альбумін/креатинін сечі, креатинін крові та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ); а також більш детальний скринінг: ехокардіографія, ультразвукове дослідження судин та органів черевної порожнини з проведенням доплерографії ниркових артерій, визначення швидкості пульсової хвилі, кістково-плечового індексу, тестування когнітивних функцій, візуалізація мозку тощо.

Додатковими модифікаторами кардіоваскулярного ризику, які треба враховувати, можуть бути: соціальні фактори, ожиріння, низька фізична активність, психосоціальний стрес, обтяжений сімейний анамнез з раннім ССЗ, аутоімунні/запальні розлади, великі психічні розлади, лікування ВІЛ-інфекції, фібриляція передсердь, гіпертрофія лівого шлуночка, хронічна ниркова недостатність і синдром обструктивного апное сну. Ці чинники ускладнюють перебіг кардіоваскулярної патології та підвищують ризик серцево-судинних подій.

Останній, нагадаємо, є опорним критерієм при виборі терапії. У нових європейських рекомендаціях до групи високого ризику належать пацієнти, які мають:

- виражені окремі фактори ризику (високий ступінь АГ або виражену гіперхолестеринемію >8 ммоль/л);
 - ЦД (у більшості випадків);
 - помірну хронічну хворобу нирок (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²).
- Дуже високий ризик мають пацієнти:
- з клінічними ознаками ССЗ (ІМ, ревазуляризація, інсульт, транзиторна ішемічна атака, аневризма аорти та ін.) чи ознаками ССЗ при візуалізації (бляшка $\geq 50\%$ при ангіографії або ультразвуковому дослідженні);
 - з діабетом й одним фактором ризику (АГ, гіперхолестеринемія) чи органними ураженнями;
 - з тяжкою хронічною нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м²).

Необхідно звернути увагу на те, що оцінка комплексу інтима/медія сьогодні не є діагностично значущою. Опорним критерієм ураження судин вважається атеросклеротична бляшка, яка візуалізується при ультразвуковому дослідженні або ангіографії. Незалежно від рівня ліпідів наявність бляшок або клінічних маркерів атеросклерозу слугує підставою для призначення статинів.

У своїй роботі J.J. Dalal, T.N. Padmanbhan і співавт. (2012) зазначають, що АГ та дисліпідемія мають першорядне значення в розвитку серцево-судинної патології. Комбінація цих факторів ризику спостерігається в 15-31% осіб. Співіснування двох зазначених чинників виявляє адитивний несприятливий вплив на судинний ендотелій, що прискорює розвиток атеросклерозу та пов'язаних з ним подій. Тому авторами був запропонований термін «ліпідензія» для спрощення ідентифікації пацієнтів, які потребують інтенсивного менеджменту факторів ризику.

Комбінація антигіпертензивного засобу зі статином є потужною зброєю в зниженні серцево-судинного ризику майже удвічі. Emberson і співавт. (2004) показали, що зниження АТ на 10% разом зі зниженням рівня загального холестерину на 10% сумарно сприяє зменшенню загального кардіоваскулярного ризику на 45%. Цей ефект може бути з успіхом застосований також у пацієнтів похилого віку. Ретроспективний аналіз, проведений R. Ramos, M. Comas-Cufi і співавт. (2018), показав, що призначення статинів у пацієнтів похилого і дуже похилого віку із ЦД без ІМ та інсульту в анамнезі є корисним для первинної профілактики серцево-судинних подій.

Таким чином, роль статинів у пацієнтів з АГ високого ризику переконливо доведена. Фіксована полікомпонентна комбінація валсартану та розувастатину у вигляді нового препарату Валарокс дозволяє одночасно знижувати підвищені рівні АТ і холестерину та відкриває нові можливості в ефективній серцево-судинній профілактиці. Валарокс допоможе краще захистити пацієнтів з АГ від розвитку серцево-судинних ускладнень.

Підготувала **Марія Марчук**



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}

Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг та 320 мг

Роксера®
розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



ВАЛАРОКС

розувастатин / валсартан



Вальсакор. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортиазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортиазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії в дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Післяінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Комбіновані препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ С09D А03. Артеріальна гіпертензія в пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестази; анурія, порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв.), гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокаліємія або симптоматична гіперурікемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію в сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубіну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну в сироватці крові, підвищення азоту сечовини в крові, астенія, підвищення втомлюваності. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів АТ1, відповідальний за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АП0 (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин II на ангіотензин ІІ та каталізує розпад брадікініну. Антагоніст ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворюючого ферменту й не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. У комбінації з гідрохлортиазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. **Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.**

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія, при вже існуючих факторах для мітохондріальних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливо: астенія; реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, панкреатит; свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протеїнурія; дозопропорційне збільшення рівня трансаміназ та креатинінази, а також підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ, 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P450 1 цієї метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарок. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10ВХ10. **Фармакологічні властивості.** Валсартан є активним і специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II. Він діє вибірково на рецептори підтипу АТ1, які є відповідальними за ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує ангіотензинперетворюючий фермент (АП0), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадікінін, відповідно, він не підвищує рівні брадікініну або речовини Р1 малої молекули, що він буде асоційованою з кашлем. Після призначення разової дози препарату антигіпертензивний ефект розвивається протягом 2 годин, а максимальне зниження артеріального тиску (АТ) досягається за 4–6 годин. Антигіпертензивний ефект зберігається більше 24 годин. Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 тижні. Максимальний ефект – через 4 тижні. **Метаболізм.** Валсартан не біотрансформується значною мірою, лише близько 20% дози виводиться у формі метаболітів. Метаболізм розувастатину обмежений (близько 10%). **Показання.** Валарокс показаний як замісна терапія артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів, стан яких належно контролюється одночасним застосуванням валсартану та розувастатину в тих самих дозуваннях і які мають високій ризик розвитку серцево-судинного ускладнення або при наявності первинної гіперхолестеринемії, змішаної дисліпідемії, гомозиготної сімейної гіперхолестеринемії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Захворювання печінки в активній фазі, стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок; міопатія; супутній прийом циклоспорину; вагітність та період годування груддю, жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестази; одночасне застосування з аліскіреном для пацієнтів з цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Дітям віком до 18 років. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза Валароксу – 1 таблетка на добу. До переходу на Валарокс стан пацієнтів повинен контролюватися стабільними дозами окремих компонентів при одночасному застосуванні. Доза Валароксу повинна базуватися на дозах окремих компонентів комбінації в момент переходу. **Побічні реакції.** Несприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідає такій при застосуванні плацебо. Часто та дуже часто зустрічаються: запаморочення, головний біль, поліневропатія, втрата пам'яті, цукровий діабет, абдомінальний біль, нудота, запор, міалгія, астенія. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість, наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою – створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.