

Сучасні підходи до лікування артеріальної гіпертензії: місце фіксованої комбінації валсартану та розувастатину

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

Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) залишається однією з найгостріших у кардіології, адже підвищений артеріальний тиск (АТ) є фактором, що зумовлює передчасну смерть. Безумовно, не лише підвищення АТ є причиною смерті, але щороку тисячі пацієнтів з АГ гинуть через атеротромботичні наслідки – інфаркти та інсульти.



Як поліпшити прогноз пацієнтів з АГ та знизити ризик кардіоваскулярних ускладнень, у своїй доповіді розповіла керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Лариса Анатоліївна Міщенко**.

— Атеротромботичні ускладнення є основною загрозою для пацієнтів з АГ. Перші спроби пояснити механізм ураження судинної стінки у хворих на АГ були пов'язані з механічним ушкодженням, розтягненням стінки судини внаслідок високого тиску та ураженням ендотелію. Роботи, що були опубліковані протягом останнього десятиріччя, показали, що не лише ушкодження ендотелію, а й оксидативний стрес та системне запалення відіграють важливу роль у патогенезі ушкодження судин при АГ. При цьому ті самі чинники є невід'ємними факторами прогресування атеросклерозу. Стає зрозуміло, чому пацієнти з АГ мають ранній атеросклероз і ризик атеротромботичних ускладнень.

Як в європейських, так і в українських рекомендаціях з менеджменту АГ визначено чітку мету лікування пацієнта з АГ — максимальне зменшення ризику серцево-судинних катастроф. Ми повинні спрямувати зусилля не лише на досягнення цільового АТ, а максимально знизити серцево-судинний ризик (ССР). Як досягти цієї мети?

У 2018 р. на європейському конгресі кардіологів були представлені нові клінічні рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії. У нових рекомендаціях підкреслюється, що для максимального зниження ССР пацієнтам з помірним або високим ССР недостатньо лише контролю АТ. Хворі на АГ з помірним, високим та дуже високим ССР отримують додаткову користь від статинотерапії. Раніше статини були рекомендовані лише особам з високим та дуже високим ССР, на сьогодні показанням для статинотерапії є помірний ризик у хворих на АГ. Користь від такого лікування наочно продемонстрована в клінічних дослідженнях: додаткове призначення статину пацієнтам з АГ та помірним ризиком навіть при оптимальному контролі АТ сприяло додатковому зниженню ризику інфаркту міокарда (ІМ) на 30%, інсульту — на 25%.

Поєднане зменшення АТ та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) крові показало значне зниження ССР в т. зв. природно рандомізованому дослідженні (mendelian randomization), яке включало 102 773 пацієнти (термін спостереження становив 32 роки). Дослідники відзначили, що поєднаний вплив підвищеного рівня ХС ЛПНЩ і систолічного АТ (САТ) на ССР є значно вищим за вплив на кожен з цих факторів окремо. Поєднане зниження ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л та САТ на 10 мм рт. ст. забезпечувало зменшення ССР на 86% (Ference B.A., 2016).

Результати цієї роботи підтверджуються даними клінічних досліджень, які стали підґрунтям для того, щоб рекомендувати пацієнтам з АГ статини. У дослідженні ASCOT-LLA взяли участь 10 380 пацієнтів з АГ та високим ССР. Учасники отримували статинотерапію протягом 3 років, зниження ХС ЛПНЩ становило в середньому 1,1 ммоль/л. Як наслідок, ризик кардіоваскулярних ускладнень знизився на 21%, інсульту — на 27%, коронарних подій — на 29%.

У 2016 р. були опубліковані результати дослідження HORE-3, що дозволило рекомендувати статини хворим з АГ та помірним ССР. Дослідження охопило 12 705 пацієнтів

без ССЗ, яких спостерігали протягом 5 років. Використання 10 мг розувастатину знизило рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 26,5% та забезпечило зниження ризику розвитку інсульту на 30%, ІМ — на 35%. Результати зазначеного дослідження дають можливість призначати статини пацієнтам з помірним ризиком та АГ.

Варто зауважити, що українські хворі на АГ є популяцією високого ССР. Відсоток осіб з АГ та помірним ССР досить невеликий. 0-1 фактор ризику мають 13% хворих на АГ, 2 фактори — 26%, ≥3 факторів ризику — 61% (Горбась І.М., Смірнова І.П. та співавт., 2013). Тобто переважній більшості пацієнтів з АГ в Україні показана статинотерапія. З огляду на нову парадигму статинотерапії у хворих на АГ з'явилася потреба у фіксованих комбінаціях антигіпертензивного препарату зі статином. Така комбінація представлена на нашому фармацевтичному ринку компанією KRKA під назвою Валарокс®.

Валарокс® — це інноваційний препарат, що поєднує в собі антигіпертензивний та гіполіпідемічний компоненти: блокатор рецепторів до ангіотензину — валсартан (80 або 160 мг) та препарат з групи статинів — розувастатин (10 або 20 мг). Чому саме ці молекули були обрані? Відомо, що розувастатин забезпечує найпотужніший ліпідознижувальний ефект серед статинів. У дослідженні МЕТЕОР застосування розувастатину сприяло достовірному зменшенню товщини комплексу інтима-медіа, що дуже важливо для пацієнтів з АГ, в яких ще не сформовані атеросклеротичні бляшки, але вже є потовщення комплексу інтима-медіа. Також важливо, що розувастатин сприяє не лише сповільненню атеросклеротичного процесу, а й регресу атеросклеротичної бляшки, що було доведено в дослідженні ASTEROID. Ця молекула має значну доказову базу ефективності для вторинної та первинної профілактики та мінімум короткострокових (печінкових і м'язових) побічних ефектів.

Валсартан є одним з найбільш призначуваних сартанів у Європі — це молекула з доведеною прогнозаполіпшуючою ефективністю у хворих на АГ, у пацієнтів із серцевою недостатністю та коронарною хворобою. При цьому профіль переносимості валсартану зіставний з плацебо. У дослідженні VALUE, в якому взяли участь 15 245 пацієнтів, валсартан виявився більш ефективним за амлодипін у попередженні цукрового діабету та серцевої недостатності. Позитивний вплив на прогноз та зниження ССР валсартан продемонстрував також у дослідженнях Val-HeFT та VALIANT.

Слід зауважити, що розувастатин та валсартан мають додаткові т. зв. плейотропні ефекти. Валсартан доведено поліпшує функції ендотелію, зменшує рівень оксидативного стресу (шляхом зниження рівня 8-ізопростану), знижує активність системного запалення (зниження рівня С-реактивного протеїну на 24%). Розувастатин, своєю чергою, зменшує запалення, ступінь артеріальної жорсткості та сприяє підвищенню ендотелій-залежної вазодилатації на 18,7% (Han S.H., 2011). При використанні комбінації розувастатину з валсартаном спостерігається синергізм цих плейотропних ефектів, що сприяє зниженню загального ССР.

При цьому розувастатин здатен посилювати органопротекторну дію антигіпертензивних препаратів. Нами проведено власне дослідження впливу розувастатину на структурні показники лівого шлуночка та функціональний стан нирок у хворих на АГ. У цьому дослідженні пацієнти з АГ 1 та 2 ступеня, які раніше ніколи не приймали статинів, були рандомізовані на 2 групи. Перша група отримувала лише антигіпертензивну терапію валсартаном й амлодипіном. Друга група додатково до валсартану та амлодипіну застосовувала розувастатин у дозі 10 мг/добу упродовж 6 міс. На тлі

ефективного контролю АТ в обох групах спостерігали зниження індексу маси міокарда лівого шлуночка, проте достовірно більшим воно було в пацієнтів, які додатково отримували розувастатин ($9,6 \pm 0,2$ та $5,7 \pm 0,1\%$ відповідно; $p=0,04$). Позитивний вплив розувастатину спостерігали також щодо функціонального стану нирок. У пацієнтів, які використовували статинотерапію протягом 6 міс, відзначено достовірне зростання швидкості клубочкової фільтрації ($78,9 \pm 2,2$ до $84,2 \pm 2,1$ мл/хв/1,73 м²; $p=0,03$) на тлі зниження рівня креатиніну в крові ($84,0 \pm 2,3$ до $77,8 \pm 2,3$ мкмоль/л; $p=0,02$). При цьому в групі порівняння спостерігали лише тенденцію до поліпшення функції нирок. Розувастатин також сприяв більш вираженому регресу мікроальбумінурії (28%; $p=0,01$) на відміну від групи порівняння (15,7%; $p=0,02$). Ці результати, ймовірно, пояснюються зменшенням системного запалення на тлі синергічної дії валсартану та розувастатину.

Отже, на сьогодні ми маємо досить потужний інструмент для зниження загального ССР у хворих на АГ та поліпшення органопротекторної терапії. Але всі наші зусилля будуть марними, якщо пацієнти не прийматимуть ліки. Поліпшення прихильності до терапії — це найактуальніша проблема лікування хворих на АГ. Доведено, що з часом комплаєнс значно погіршується: через 1 рік 50% пацієнтів припиняють терапію, через 5 років лише 10% хворих залишаються прихильними до лікування. Застосування фіксованих комбінацій є реальним інструментом збільшення прихильності до терапії.

Прихильність пацієнта до лікування має прямий вплив на прогноз. На жаль, з часом хворі перестають приймати препарати і першим відмінюють саме статин. Під час опитувань більшість пацієнтів зізналися, що не відчувають ефекту від статину, тому не вважають за потрібне продовжувати його прийом. А серед тих, хто продовжує лікування, цільового рівня ХС ЛПНЩ у Великій Британії та США досягають менше 50% (Egan B.M., Li J. et al., 2013; Mac Donald T.M. et al., 2007). В Україні ситуація з контролем АТ та ХС ЛПНЩ ще гірша. За даними епідеміологічних досліджень, проведених у ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», знають про наявність АГ у себе 51% опитаних, лікуються — 32%, досягають цільових цифр АТ — 16%. Лікування з приводу підвищеного рівня ХС ЛПНЩ отримують 79%, досягають цільових показників 15% пацієнтів (Коваленко В.М., 2015). Застосування інноваційної фіксованої полікомпонентної комбінації розувастатину з валсартаном у вигляді препарату Валарокс® є ефективним засобом підвищення прихильності до лікування насамперед статином, оскільки пацієнт буде «бачити» зниження АТ і відчувати пов'язане з цим покращення самопочуття. Використання Валароксу надає значні переваги в контролі прийому препарату, адже лікар зможе дізнатися, чи застосовує пацієнт статин, вимірявши АТ. Збільшення прихильності до лікування статином, своєю чергою, буде сприяти поліпшенню прогнозу хворих на АГ.

Отже, основною метою лікування пацієнтів з АГ є не лише досягнення цільового АТ, а й зниження загального ССР та попередження атеротромботичних ускладнень. АГ та атеросклероз мають спільні механізми патогенезу та ураження судин, які пояснюють ранній розвиток та несприятливий перебіг атеросклеротичного процесу у хворих на АГ. Застосування фіксованої полікомпонентної комбінації розувастатину з валсартаном — препарату Валарокс® — дає змогу одночасно впливати на декілька факторів ССР (гіперліпідемію та гіпертензію), що суттєво поліпшує прогноз пацієнтів з АГ. Фіксована комбінація дозволяє посилити органопротекторні ефекти обох компонентів завдяки синергічній дії та підвищити прихильність до лікування.

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 гідрохлортiazиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортiazиду; Вальсакор Н520: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортiazиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті 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 С09Д А03. **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 у крові, астенія, підвищена втомлюваність. **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 АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворюючого ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції P. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. У комбінації з гідрохлортiazидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускється 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 міотоксичних 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, ХС 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 і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток у упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарокс. 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 (АПФ), який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II і руйнує брадікінін, відповідно, він не підвищує рівні брадікініну або речовини P і малоімовірно, що він буде асоційований 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-гідроксис-3-метилглутарил-коензим А на мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує підвищений рівень ХС ЛПНЩ, ХС та TG, а також підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку застосування препарату, 90 % максимального ефекту – через 2 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 високий 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.** Неприятливі реакції при застосуванні розувастатину, як правило, легкі й короточасні. Частота побічних реакцій при застосуванні валсартану відповідає такій при застосуванні плацебо. Частота 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.