

Н.Н. Сидорова, д. мед. н., Українська військово-медична академія, г. Київ

Валсартан 2019: от «скрытой угрозы» к «новой надежде»

– Не мне судить...
– Но судишь ты!.. Суждение твое открыто.
Мастер Йода, к/ф «Звездные войны»



Н.Н. Сидорова

Медицина кажется совершенно прагматичной и прямолинейной отраслью, в которой не должно, не может быть места «приключенческому жанру». Тем не менее медицина является, пожалуй, одним из самых захватывающих «романов», написанных человеком за многотысячелетнюю его, человечества, историю, и отдельные его главы не менее занимательны, круты на поворотах сюжета.

При всей внешней размеренности бытия блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) развитие этой группы препаратов не лишено интриги, а последний год был и вовсе непростым, особенно для валсартана. Причиной тому стал отзыв ряда партий сартанов, загрязненных примесями N-нитрозодиметиламина (NDMA) и N-нитрозодиэтиламина (NDEA), признанных потенциальными канцерогенами, среди которых в первую очередь речь шла о валсартане, выпускаемом компанией Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (Китай). Это сообщение и суматоха, вызванная изъятием препаратов нескольких компаний, а также беспокойство пациентов, которые не могли приобрести ставшие привычными лекарства, привели к некоторой дискредитации и группы сартанов в целом, и валсартана в частности.

Что же происходит на самом деле? Нужно ли избегать назначения сартанов/валсартана? Чего сегодня больше в перспективах использования валсартана, выражаясь терминологией культовых хроник «Звездных войн»: «призрачной угрозы» или «новой надежды»? Давайте разберемся с этими вопросами.

Эпизод первый: пробуждение силы

Многие из нас помнят, как группа БРА приходила в жизнь нашу и наших пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и другими патологическими состояниями сердечно-сосудистой (СС) системы. Вначале это были в какой-то степени второстепенные позиции – цена препаратов в разы превышала стоимость ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), да и период встраивания не увеличивал популярность группы БРА. Было принято, что по основным эффектам БРА не отличаются в целом от иАПФ, а рациональной причиной перевода пациента с иАПФ на БРА является фактор развития сухого кашля, характерный для иАПФ. Поэтому при лечении АГ БРА, хоть и относились к категории терапии первой линии, все-таки фактически занимали второстепенные роли. В последнее время позиция сартанов значительно укрепилась и, благодаря накопленной доказательной базе, существенно сниженной цене за счет выхода на рынок генериков, БРА надежно заняли равноценные позиции с иАПФ в лечении СС-заболеваний.

Валсартан был запатентован в 1990 г., а в 1996 г. стал доступен на фармацевтическом рынке [1]. Примерно в это же время была разработана концепция СС-континуума, обосновывающая активное применение блокады

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (рисунок) [2].

Концепция СС-континуума открыла путь ингибиторам РААС не только в области лечения АГ, но и сердечной недостаточности (СН), профилактики фибрилляции предсердий (ФП), терапии поражения коронарных артерий [3]. Группа БРА активно разрабатывалась, появлялись новые препараты, росла доказательная база и представленность БРА в руководствах (табл. 1).

По нескольким причинам одним из наиболее востребованных БРА является валсартан. Так, согласно некоторым данным, в 2008, 2009 и 2010 гг. валсартан стал самым часто назначаемым препаратом для лечения АГ в мире. В частности, в США валсартан выписывали 18,9–21,4 млн раз в год за этот период, а в 2016 г. он занял 92-е место общего рейтинга предписанных в этой стране лекарств (8,4 млн выписанных рецептов за год) [4].

Валсартан – довольно универсальный БРА. Фактически только кандесартан и валсартан изучены при СН со сниженной фракцией выброса левого желудочка сердца и, соответственно, имеют преимущества перед другими БРА в лечении этой категории больных. Однако кандесартан является пролекарством, в то время как валсартан – уже активная, готовая к действию субстанция [11]. При этом валсартан обладает чрезвычайно высокой аффинностью к AT_1 - по сравнению с AT_2 -рецепторами (в 24 тыс. раз) [11].

Общая база по применению валсартана в клинических контролируемых исследованиях исчисляется в пределах 100 тыс. изученных случаев. Несомненно, это позволяет относиться к полученным результатам с доверием (табл. 2). Таким образом, к концу 2000-х валсартан обрел отличный портфель доказательной базы и ассоциировался с многообещающими перспективами.

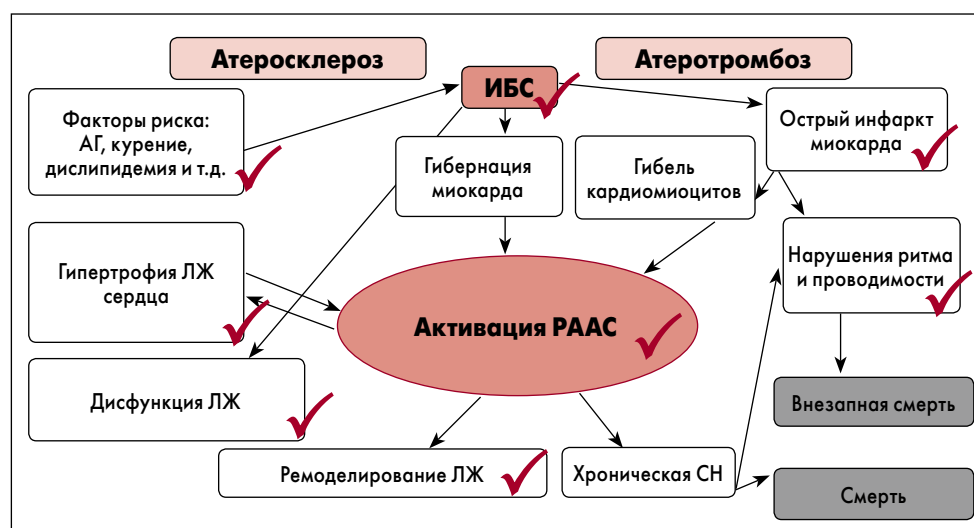


Рисунок. Схема СС-континуума и возможности БРА (отмечены красной галочкой)
Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, СН – сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек.

Табл. 1. Представленность БРА в современных руководствах по кардиальной патологии Европейского общества кардиологов

Руководство	Группа БРА
АГ (2018) [5]	Препараты первой линии, способствуют уменьшению диабетического и недиабетического поражения почек; эквивалентны по эффективности иАПФ, но являются группой лекарств с достоверно меньшим показателем прекращения лечения в связи с неблагоприятными событиями по сравнению с другими группами антигипертензивных средств; единственная группа, способная снизить риск развития терминальной стадии хронической болезни почек; уменьшают вероятность развития ФП
СН (2016) [6]	БРА рекомендованы в качестве «других» препаратов для лечения СН как альтернатива иАПФ при их непереносимости. Доказательную базу имеют кандесартан и валсартан. БРА рекомендованы для снижения риска госпитализаций вследствие СН и СС-смертности у пациентов с симптомами при непереносимости иАПФ (пациенты должны также получать ББ или АМР). Применение БРА можно рассматривать для снижения риска госпитализаций вследствие СН и смерти у больных с сохраняющимися, несмотря на лечение ББ, симптомами и непереносимостью АМР
Хронические формы ИБС (2013) [7]	БРА рассматриваются как альтернатива иАПФ, рекомендованы при хронических формах ИБС, особенно в случае наличия АГ, СН и поражений почек
ФП (2016) [8]	Применение иАПФ, БРА и ББ следует рассмотреть для профилактики новых случаев ФП у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ; иАПФ и БРА возможно использовать для профилактики новых случаев ФП у лиц с АГ, особенно при наличии гипертрофии ЛЖ; предварительная терапия иАПФ или БРА может быть рассмотрена у пациентов с персистирующей ФП, подлежащих электрической кардиоверсии и получающих антиаритмические препараты; иАПФ и БРА не рекомендованы для вторичной профилактики пароксизмальной ФП у больных с/без минимальных проявлений лежащих в основе этого нарушения ритма заболеваний сердца
ОКС без подъема сегмента ST (2015) [9]	В случае длительной терапии после ОКС БРА показаны при непереносимости иАПФ
ИМ с подъемом сегмента ST (2017) [10]	иАПФ рекомендованы, начиная с первых 24 ч ИМ с подъемом сегмента ST, пациентам с признаками СН, систолической дисфункции ЛЖ, СД, а также при локализации инфаркта в области передней стенки ЛЖ (IA). БРА, предпочтительно валсартан, является альтернативой иАПФ у пациентов с СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ, особенно у тех, кто не переносит иАПФ (IIB)

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ОКС – острый коронарный синдром, СД – сахарный диабет, ФВ – фракция выброса, ББ – β-адреноблокатор, АМР – антагонист минералокортикоидных рецепторов.

Продовження на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Табл. 2. Основные клинические исследования валсартана

Исследование	Количество пациентов	Результат
При АГ		
Bremner et al. (1997) [12]	Однолетнее многоцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах, включен 501 пациент пожилого возраста с эссенциальной АГ: валсартан (n=334) или лизиноприл (n=167)	Валсартан в дозе 80 мг/сут обеспечивал сопоставимый антигипертензивный эффект с лизиноприлом у больных пожилого возраста при меньшей частоте обусловленного лечением кашля
Исследование VALUE (2006) [13, 14]	Проспективное многонациональное мультицентровое двойное слепое исследование при участии 15245 пациентов с АГ и высоким СС-риском: лечение, основанное на валсартане или амлодипине	Частота выявления СН в группе валсартана была достоверно ниже в цензурированной и ИТТ-популяциях (отношение рисков 0,63, p=0,004 и 0,78, p=0,045 соответственно). Более продолжительное лечение при монотерапии увеличивало различия между группами в отношении СН. Отмечена меньшая частота новых случаев СД в группе валсартана в обеих популяциях (отношение шансов: 0,78, p=0,012 и 0,82, p=0,034 соответственно)
Исследование Val-Syst (2003-2004) [15, 16]	24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование при участии 421 пациента пожилого возраста с изолированной систолической АГ (возраст – 60-80 лет)	Применение валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом по 12,5 мг/сут показало сопоставимую эффективность при лучшей переносимости по сравнению с основанным на амлодипине лечением
Benz et al. (1998) [17]	Двойное слепое исследование при участии 871 взрослого амбулаторного пациента с эссенциальной АГ: валсартан + гидрохлоротиазид или монотерапия, или плацебо	Валсартан в дозах 80 и 160 мг действовал аддитивно при назначении гидрохлоротиазида по 12,5 или 25 мг в отношении снижения средних показателей САД и ДАД, измеренных в положении сидя
Исследование Val-MARC (2006) [18]	1668 пациентов с АГ II степени	Применение монотерапии валсартаном в дозе 160-320 мг/сут приводило к снижению среднего показателя САД на 18 и ДАД на 9 мм рт. ст.
При ИБС и ОКС		
Pfeffer et al. (2003) [19]	Сравнение терапии валсартаном (n=4909), валсартаном + каптоприлом (n=4885) или каптоприлом (n=4909) после перенесенного ИМ	Валсартан был столь же эффективен, как и каптоприл у больных после ИМ с высоким СС-риском
Исследование VALIANT (2006) [20]	У пациентов с ИМ изучали эффективность каптоприла (n=559, общее количество представленных исследователями случаев – 798), валсартана (n=587, в целом – 796) и комбинированной терапии (n=554, в целом – 756)	БРА оказались столь же эффективны в снижении частоты развития атеросклеротических событий, как и иАПФ, в том числе в качестве дополнения к другим методам профилактического лечения
Исследование VALVACE (2005) [21]	Изучение 399 (валсартан) и 224 (иАПФ) пациентов спустя 6 месяцев после имплантации стента	При применении валсартана в дозе 80 мг/сут отмечали меньшую частоту рестеноза стента по сравнению с таковой на терапии иАПФ. Рестеноз стента развился у 19,5% пациентов группы валсартана и у 34% – иАПФ (p<0,005). У лиц с СД эти показатели были 24 и 43% соответственно (p<0,01), а при исходном ОКС частота рестеноза стента составила 14 и 43% соответственно (p<0,0001)
Исследование ValPREST (2001) [22]	Изучение 99 (валсартан) и 101 (плацебо) пациента спустя 6 месяцев после имплантации стента	Частота рестеноза стента в группе валсартана составила 19,2% (19 из 99), плацебо – 38,6% (39 из 101), p<0,005; частота повторных вмешательств – 12,1 и 28,7% соответственно (p<0,005)
СД и нефропротекция		
Исследование MARVAL (2002) [23]	Оценка влияния терапии валсартаном или амлодипином на повышенный уровень экскреции альбумина с мочой у 332 пациентов с СД 2-го типа и микроальбуминурией независимо от наличия повышенного уровня АД	При одинаковом уровне достигнутого АД и степени его снижения лечение валсартаном было более эффективным в отношении уменьшения чрезмерной экскреции альбумина с мочой по сравнению с амлодипином в названной группе пациентов, включая подгруппу с исходно нормальным уровнем АД, что свидетельствовало об АД-независимом антипротеинурическом эффекте валсартана
Исследование VALUE [14]	См. выше	
Weycker et al. (2007) [24]	Взрослые пациенты с АГ без СД на терапии валсартаном (n=9999) или амлодипином (n=18 698)	Подтверждены данные исследования VALUE, свидетельствуя о том, что риск развития СД ниже среди получавших валсартан по сравнению с терапией амлодипином; эти результаты распространяются на популяцию больных реальной клинической практики
Исследование DROP (2007) [25]	Многоцентровое исследование (США), 391 пациент с СД 2-го типа, АГ и альбуминурией	Показана роль высоких доз валсартана по сравнению с терапевтическими антигипертензивными дозами для достижения органопротекции (нефропротекции)
Исследование ABCD-2V (2006) [26]	129 больных СД 2-го типа, с АД <140/80-90 мм рт. ст. без очевидной альбуминурии (валсартан/плацебо)	Интенсивный контроль АД с помощью валсартана (<120/80 мм рт. ст.) у нормотензивных пациентов с СД 2-го типа и нормо- или микроальбуминурией способствовал достоверному уменьшению прогрессирования экскреции альбумина с мочой и в некоторых случаях приводил к регрессии экскреции альбумина с мочой
При ФП		
Исследование Val-HeFT (2005) [27]	Субанализ исследования Val-HeFT AF у 287/4395 пациентов (6,53% с исходно синусовым ритмом, из которых 113/2205 (5,12%) получали валсартан и 174/2190 (7,95%) – плацебо	Добавление валсартана к ранее назначенной по поводу СН терапии достоверно снижало частоту развития ФП на 37%
При ХСН		
Cohn, Tognoni (2001) [28]	Исследование 5010 лиц с ФК II, III или IV согласно NYHA, которые были рандомизированы для получения 160 мг/сут валсартана или плацебо	Частота развития комбинированной конечной точки была на 13,2% ниже в группе валсартана по сравнению с плацебо (относительный риск 0,87; 97,5% доверительный интервал 0,77-0,97; p=0,009) в основном за счет меньшего количества госпитализаций в связи с СН (p<0,001). Лечение валсартаном также приводило к улучшению ФК СН, ФВ ЛЖ, признаков и симптомов СН, качества жизни по сравнению с плацебо (p<0,01)
Исследование Val-HeFT (2002) [29, 30]	Международное рандомизированное двойное слепое исследование сравнения валсартана и плацебо, добавленных к уже назначенному лечению СН, из 5010 пациентов 366 (7,3%) исходно не получали иАПФ, оценку проводили для этой подгруппы больных	Летальные случаи от всех причин и комбинированный показатель заболеваемости и смертности пациентов, исходно не получавших иАПФ, были статистически значимо ниже в группе валсартана по сравнению с плацебо (17,3 и 27,1% соответственно, p=0,017; 24,9 и 42,5% соответственно, p<0,001). Терапия валсартаном также способствовала улучшению ФВ ЛЖ, конечно-диастолического размера ЛЖ, уровня нейrogормонов плазмы крови

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, АД – артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца, ФК – функциональный класс, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Уже известны функционально замещенные производные тетразола, являющиеся антибиотиками, туберкулостатиками, анальгетиками, фунгицидами. Ряд производных тетразола проявляют гипотензивную, противовоспалительную и противоязвенную активности. Некоторые из них изучаются как препараты для лечения диабета и заболеваний нервной системы (церебральная ишемия, шизофрения)». Однако особенности некоторых новаций технологий изготовления препаратов с тетразольным кольцом могли включать растворители, реагенты и прочее сырье, которые стали причиной контаминации NDMA и NDEA. Сегодня эти технологии пересмотрены, а содержание потенциально канцерогенных примесей чрезвычайно внимательно контролируется.

Во-вторых, наибольшая контаминация NDMA и NDEA была характерной для препаратов Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (Китай). Сегодня эта компания фактически исключена из производственных процессов поставщиков сартанов (и валсартана) на отечественный фармацевтический рынок. МЗ Украины жестко контролирует качество сырья, используемого

для БРА, и запрещает к реализации препараты, не прошедшие проверку.

В-третьих, NDMA и NDEA являются именно потенциальными канцерогенами [31]. Приводятся данные о том, что на 100 тыс. пациентов, получающих валсартан производства Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (с наиболее высоким уровнем NDMA и NDEA) ежегодно в течение шести лет в наивысшей дозе, может возникнуть 22 дополнительных случая рака на протяжении жизни 100 тыс. таких больных, вызванного NDMA. Наличие же примеси NDEA может спровоцировать восемь дополнительных случаев на 100 тыс. пациентов, получавших контаминированный препарат в течение четырех лет в максимальной дозе [31]. Не умоляя важности крайне внимательного отношения к рискам для здоровья лекарственных средств и их составляющих, следует все же отметить, что данные оценки были получены в результате экстраполяции из исследований, проведенных на животных. При этом в посвященных проблеме сообщениях отмечено, что такой показатель в целом следует рассматривать как очень низкий в сравнении с риском развития рака в Европейском Союзе [31].

И, разумеется, далеко не все пациенты получают валсартан в максимальной дозе.

Таким образом, если отложить эмоции и рассмотреть возникшую ситуацию прагматично, то «угроза» действительно представляется, скорее, «призрачной». И ЕМА, и FDA довольно регулярно публикуют сообщения об отзыве той или иной партии лекарственных средств в связи с различными нарушениями технологического процесса, контаминацией нежелательными примесями и т.д. Это нормальный рабочий процесс защиты пациента от потенциальных рисков. В данном случае реакция ЕМА и FDA продиктована не реальными негативными результатами, полученными для человека (например, досрочно законченные исследования по причине роста заболеваемости раком или серия сообщений о неблагоприятных событиях по сведениям служб фармаконадзора), а экстраполяцией данных исследований на животных. В сообщениях ЕМА в информации для пациентов значится: «существует очень низкий риск того, что примеси нитрозаминов на уровне, который ранее обнаружили в некоторых сартанах, мог бы вызывать рак у человека». Массовое же беспокойство связано с тем, что Zhejiang Huahai Pharmaceuticals

была поставщиком субстанции сартанов для других компаний, что вызвало отзыв не отдельных партий препарата одной компании, а множество партий препарата ряда компаний – эффект домино. Это привело к замешательству на фармацевтическом рынке: врачи беспокоились по поводу качества назначаемых средств, пациентов тревожило отсутствие привычных лекарств в аптеке. Так, валсартан из фактически лидера группы БРА превратился в «нехороший препарат», избегать его назначения и применения стали многие.

Эпизод третий: новая надежда

Говорят, что «проблема» – это ситуация, окрашенная эмоциями. Как только они отступили, стало понятно, как поступать. Сначала были отозваны все подлежащие сомнению партии препаратов. Далее установлены потенциальные причины появления примесей NDMA и NDEA, а также других нитрозаминов.

В начале февраля 2019 г. ЕМА выступило с заявлением к производителям с требованием в течение переходного периода (2 года) полностью изменить производственный процесс таким образом, чтобы

