

Ж.-М. Кржежински, кафедра нефрологии и трансплантации, Университет Льежа, Бельгия; Э.П. Кожен, кафедра нефрологии, Медицинский колледж штата Висконсин, г. Милуоки, США

Эксфорж® (амлодипин/валсартан) при артериальной гипертензии: доказательства терапевтической эффективности

Эксфорж® (Novartis) – первая фиксированная комбинация дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (БКК) амлодипина и блокатора рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартана. Примечательно, что компоненты комбинации являются самыми назначаемыми препаратами в своем классе. Комбинирование амлодипина и валсартана в одной таблетке позволяет лучше контролировать артериальное давление (АД) с одновременным эффективным снижением кардиоваскулярного и почечного риска при меньшей частоте побочных эффектов.

В Европе фиксированные комбинации амлодипина и валсартана применяются с 2007 г. у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), не отвечающих на монотерапию амлодипином (или другим БКК) либо валсартаном (или другим БРА). Недавно Эксфорж был одобрен FDA США для применения в качестве стартовой терапии первой линии у пациентов, которым для достижения целевых уровней АД с большой вероятностью потребуется назначение нескольких антигипертензивных средств.

В настоящей статье приводятся данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность и безопасность препарата Эксфорж у пациентов с АГ.

В таблице представлены рандомизированные клинические исследования валсартана/амлодипина при АГ.

Комбинированная терапия амлодипином/валсартаном сравнивалась с монотерапией амлодипином или валсартаном в двух крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, включивших 3161 пациента с легкой и среднетяжелой АГ (T. Philipp et al., T.R. Smith et al.)^{1, 2}. Первичной конечной точкой, оценивающей эффективность, было изменение по сравнению с исходным среднее диастолическое АД (ДАД), измеренное в положении сидя, в конце 8-недельного периода исследования. Вторичными конечными точками были процент пациентов, достигших ДАД <90 мм рт. ст. или снижения >10 мм рт. ст. по сравнению с исходным, и изменение среднего систолического АД (САД).

Эффективность комбинации была выше таковой ее отдельных компонентов, назначаемых в монотерапии. Критерии ответа на лечение были получены более чем у 80% пациентов, принимавших амлодипин/валсартан 5/80 мг, 5/160 мг или 5/320 мг. Такой же результат наблюдался при лечении комбинациями, содержащими амлодипин в дозе 10 мг.

T. Philipp и соавт.¹ также установили, что 50% пациентов, получавших комбинированную терапию амлодипином

10 мг и валсартаном 320 мг, достигли целевого АД <140/90 мм рт. ст. через 2 нед лечения. Кроме того, комбинированная терапия ассоциировалась с более выраженным снижением АД, чем монотерапия одним из компонентов комбинации или плацебо, во всех подгруппах пациентов, в том числе у больных старше 65 лет и у пациентов с АГ II ст. (T.R. Smith et al.)².

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании IIIb-IV фазы, включившем почти 900 пациентов, изучали эффекты перевода на амлодипин/валсартан 5/160 мг или 10/160 мг 1 раз в сутки пациентов, у которых АД не контролировалось различными антигипертензивными препаратами, назначавшимися в монотерапии (Y. Allemann et al.)³. Если после 8-12 нед комбинированной терапии АД все еще оставалось выше целевого, пациенты могли дополнительно получать диуретик. Через 8 нед контроль АД был достигнут у 76 и 71% пациентов, получавших комбинацию амлодипина/валсартана 10/160 мг или 5/160 мг соответственно. При использовании обеих дозировок САД снижалось в одинаковой степени независимо от того, какой класс антигипертензивных препаратов применялся до рандомизации.

J. Brachmann и соавт.⁴ установили, что добавление БРА к антигипертензивной

терапии, основанной на БКК, позволяет повысить эффективность лечения и снизить риск развития побочных эффектов. В этом 8-недельном открытом исследовании эффективность и переносимость комбинации амлодипина и валсартана оценивали у пациентов, не ответивших адекватным снижением АД на монотерапию амлодипином или фелодипином. Пациенты в возрасте старше 18 лет со среднетяжелой эссенциальной АГ (САД, измеренное в положении сидя, >160 и <180 мм рт. ст.) на протяжении 4 нед получали амлодипин 5 мг или фелодипин 5 мг 1 раз в сутки. Больным, у которых по прошествии этого периода АД не контролировалось, назначали фиксированную комбинацию амлодипина/валсартана 5/160 мг длительно также 4 нед. Из 214 пациентов, получавших на протяжении 4 нед амлодипин 5 мг или фелодипин 5 мг, у 181 САД не снизилось до уровня <140 мм рт. ст. После дополнительных 4 нед комбинированной терапии целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) было достигнуто более чем у половины этих больных.

В исследовании с участием взрослых пациентов с АГ II ст. D. Poldermans и соавт.⁵ установили, что комбинация амлодипина/валсартана 5/160 мг или 10/160 мг позволяет эффективнее контролировать АД, чем комбинация лизиноприла 10 или 20 мг и гидрохлортиазида 12,5 или

25 мг. Средние показатели САД/ДАД снижались на 36/29 и 32/28 мм рт. ст. соответственно. Анализ подгрупп показал, что оба режима комбинированной терапии эффективно снижали АД в двух клинически важных группах пациентов: у больных старше 65 лет на момент включения и у пациентов с САД >180 мм рт. ст. (т.е. с АГ III ст.) на момент включения.

R. Trenkwalder и соавт.⁶ изучали эффективность комбинированной терапии рамиприлом 5 мг и фелодипином 5 мг. Пациентов, резистентных к данной комбинации, переводили на прием амлодипина/валсартана 10/160 мг. Лечение амлодипином/валсартаном привело к значительному дополнительному снижению САД/ДАД – на 15 и 7 мм рт. ст. соответственно (p<0,001). Кроме того, был отмечен лучший профиль безопасности и переносимости амлодипина/валсартана по сравнению с таковым рамиприла/фелодипина.

В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании M. Destgo и соавт.⁷ изучали эффективность и безопасность амлодипина/валсартана и амлодипина в монотерапии у пациентов с систолической АГ II-III ст. (САД, измеренное в положении сидя, 160-200 мм рт. ст.). Участие приняли 646 пациентов, из которых 322 получали амлодипин/валсартан 5/160 мг (1-я группа) и 324 – амлодипин 5 мг на протяжении 2 нед (2-я группа). В течение остальных 6 нед исследования осуществлялось повышение дозировок до 10/160 мг в 1-й группе и до 10 мг во 2-й. Если через 4 нед АД не контролировалось (САД <130 мм рт. ст.), в открытом режиме мог быть дополнительно назначен гидрохлортиазид.

Через 4 нед уровень САД по сравнению с исходным снизился значительно сильнее при лечении амлодипином/валсартаном по сравнению с монотерапией амлодипином (-30 vs -24 мм рт. ст.; p<0,0001). В конце исследования значения САД с исходных 171 мм рт. ст. снизились до 137 мм рт. ст. в группе амлодипина/валсартана и до 145 мм рт. ст. в группе монотерапии амлодипином (p<0,0001). Выявленное различие в антигипертензивном эффекте было одинаково выраженным во всех подгруппах пациентов (в частности, у пожилых лиц, у пациентов с тяжелой АГ, ожирением и сахарным диабетом).

Фиксированная комбинация амлодипина/валсартана (Эксфорж®) содержит два хорошо изученных препарата, обеспечивающих кардиопротекцию путем блокады кальциевых каналов и ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Эта комбинация нейтральна в отношении метаболических параметров и высокоэффективна в снижении АД. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что фиксированная комбинация амлодипина/валсартана хорошо переносится и оказывает выраженный антигипертензивный эффект даже при тяжелой АГ.

Список литературы находится в редакции. Core Evidence 2009; 4: 1-11

Сокращенный перевод с англ. Алексея Терещенко



Таблица. Рандомизированные клинические исследования валсартана/амлодипина при АГ

Исследование	Дизайн	Лечение	Пациенты
EMEA 2201 + 2307 ^{1, 2} (эффективность)	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое в параллельных группах	8 нед – амлодипин 2,5, 5 мг; валсартан 40, 80, 160 и 320 мг, все возможные комбинации vs плацебо	1911 пациентов с легкой и среднетяжелой диастолической АГ
EMEA 2201 + 2307 ^{1, 2} (эффективность)	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное с активным контролем в параллельных группах	8 нед – амлодипин/валсартан (5/160 мг и 10/160 мг) vs валсартан 160 мг	1250 пациентов с легкой и среднетяжелой диастолической АГ
EMEA 2308 ³ (эффективность и безопасность при тяжелой АГ)	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное с активным контролем в параллельных группах	8 нед – амлодипин/валсартан (5/160 мг и 10/160 мг) vs валсартан 160 мг	947 взрослых с легкой и среднетяжелой диастолической АГ, которая не контролировалась валсартаном 160 мг
EX-FAST EMEA 2401 ³ (эффективность и безопасность при легкой и среднетяжелой АГ)	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное с активным контролем в параллельных группах	16 нед – амлодипин 5 или 10 мг/валсартан 160 мг vs предшествующая монотерапия	894 пациента, получавших комбинированное лечение (443 – амлодипин 5 мг и 451 – амлодипин 10 мг) с легкой и среднетяжелой диастолической АГ, которая не контролировалась монотерапией
EX-EFFeCTS, EMEA 2403 ⁷ (эффективность и безопасность)	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное с активным контролем в параллельных группах	8 нед – амлодипин/валсартан vs амлодипин в монотерапии при систолической АГ II ст.	646 пациентов с АГ II-III ст., получавших амлодипин 5 или 10 мг/валсартан 60 мг (n=322) либо амлодипин 5 или 10 мг в монотерапии (n=324)
EXPRESS-C Trial ⁶ (при неконтролируемой АГ)	Открытое одностороннее	5 нед – амлодипин/валсартан 10/160 мг vs рамиприл 5 мг/фелодипин 5 мг	105 пациентов с АГ II ст., которая не контролировалась после 5 нед терапии рамиприлом/фелодипином
EXPRESS-M Trial ⁴ (при неконтролируемой АГ)	Открытое одностороннее	8 нед – амлодипин/валсартан vs амлодипин или фелодипин в монотерапии	181 пациент с АГ II ст., которая не контролировалась монотерапией БКК

Примечание: EMEA (в настоящее время – EMA. – Прим. ред.) – Европейское агентство по лекарственным препаратам.