

Л.А. Міщенко, д.м.н., Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Комбінація валсартану з амлодипіном — раціональний вибір у пацієнтів високого ризику

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неепідемічним захворюванням у світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, 4 із 10 дорослих віком старше 25 років хворіють на АГ, а 1 із 5 має прегіпертензію.

Глобальні наслідки підвищеного артеріального тиску (АТ) в 2010 р. сягнули близько 9,5 млн смертельних випадків: АГ зумовлено 50% рівнем смертей у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), інсультом та серцевою недостатністю, 40% — у хворих на цукровий діабет та 18% — загалом у популяції. В Україні станом на 2013 р. нараховувалося 12,3 млн осіб з АГ, що становить третину дорослого населення. Окрім підвищеного АТ, у нашій популяції доволі поширені й інші класичні фактори серцево-судинного ризику (ожиріння, гіперхолестеринемія, куріння і т.д.), а їх поєднання з АГ суттєво підвищує ризик серцево-судинних катастроф. За даними епідеміологічного дослідження, проведеного в ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 61% хворих на АГ мають три і більше факторів серцево-судинного ризику, що є критерієм високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень згідно з національними та європейськими рекомендаціями з лікування АГ 2013 р.

На сучасному етапі підходи до вибору тактики лікування пацієнта з АГ визначаються не тільки рівнем АТ, а й сумарним ризиком серцево-судинних ускладнень. Монотерапія може застосовуватися в осіб з м'яким підвищенням АТ (1 ступінь АГ) та низьким і помірним серцево-судинним ризиком, тоді як для хворих зі значним підвищенням АТ (2, 3 ступінь АГ) та/або високим і дуже високим ризиком ускладнень рекомендована в якості ініціальної комбінована антигіпертензивна терапія. Переваги комбінованого лікування ґрунтуються на фізіологічних та фармакологічних взаємодіях антигіпертензивних препаратів різних класів. Поєднання засобів, що впливають на різні механізми регуляції АТ, сприяє не тільки посиленню антигіпертензивного ефекту, а й зменшенню побічних явищ окремих препаратів. Така тактика збільшує ймовірність досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із помірною та важкою гіпертензією, дозволяє зменшити термін досягнення цільового АТ, що потенційно корисно для хворих високого ризику. Результати масштабного метааналізу, що включив 42 дослідження та 11 тис. пацієнтів, засвідчили більш значне зниження АТ при застосуванні двох препаратів будь-яких класів, ніж при підвищенні дози одного антигіпертензивного засобу (D.S. Wold та співав., 2009). Крім того, комбінація антигіпертензивних препаратів з самого початку дає змогу підвищити прихильність до терапії завдяки більш швидкому та відчутному ефекту від лікування. Показано, що відсоток хворих, які відмовляються від терапії, значно менший при застосуванні ініціального комбінованого лікування, у порівнянні з монотерапією (G. Soega та співав., 2010).

Одним із ефективних заходів підвищення прихильності пацієнтів до терапії є використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів. Результати метааналізу A. Gupta та співав. (2010) свідчать про збільшення прихильності до лікування на 21%, а також про тенденцію до більш ефективного контролю АТ та до зменшення кількості побічних явищ на тлі фіксованих комбінацій у порівнянні з вільними режимом комбінованої терапії.

На сучасному етапі найраціональнішими, як з точки зору ефективності, так і профілю безпеки, визнані комбінації блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) — інгібітору АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) — з тiazидним діуретиком або з антагоністом кальцію. З точки зору органопroteкції та ефективності при супутній патології універсальними є інгібітори АПФ і БРА (вони рекомендовані при гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), ураженні нирок, ІХС, порушеннях мозкового кровообігу в анамнезі, цукровому діабеті, метаболічному синдромі, серцевій недостатності).

Поєднання блокаторів РАС з антагоністами кальцію має деякі переваги над комбінацією з діуретиками з точки зору органопroteкції (ці групи антигіпертензивних препаратів довели свою ефективність і рекомендовані як пріоритетні за наявності у хворого гіпертрофії ЛШ, атеросклеротичного ураження сонних артерій, ІХС, порушень мозкового кровообігу в анамнезі, цукрового діабету, метаболічного синдрому) та впливу на прогноз. Так, у дослідженні ACCOMPLISH при порівнянні двох режимів комбінованої терапії — інгібітор АПФ + антагоніст кальцію та інгібітор АПФ + діуретик — кількість серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ з факторами ризику була на 21% меншою в групі лікування блокатором РАС і антагоністом кальцію (K. Jamerson та співав., 2008).

Першою на українському ринку фіксованою комбінацією БРА з антагоністом кальцію є поєднання валсартану з амлодипіном. Обидва препарати мають потужну доказову базу. Так, у дослідженні VALUE продемонстровано ефективність

валсартану щодо зменшення ризику серцево-судинних катастроф у хворих на АГ високого ризику (S. Julius та співав., 2004); у дослідженні Val-HeFT — поліпшення прогнозу у пацієнтів з серцевою недостатністю (J.N. Cohn та співав., 2001); у дослідженні MARVAL — нефропротекторні властивості цього представника БРА (G. Viberti та співав., 2002). Амлодипін довів свою превентивну дію щодо серцево-судинних ускладнень у дослідженнях ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002), ASCOT-BPLA (B. Dahlöf та співав., 2005) та SAFE (B. Williams та співав., 2006) у хворих на АГ та в дослідженні CAMELOT (S.E. Nissen та співав., 2004) у пацієнтів з ІХС.

Дана комбінація є обґрунтованою з патогенетичної точки зору. Синергізм антигіпертензивного ефекту валсартану та амлодипіну зумовлений особливостями їх дії. Обидва препарати є потужними вазодилаторами: амлодипін — через блокаду входження іонів кальцію в лейомиоцити судинної стінки, валсартан — завдяки зменшенню вазоконстрикторних ефектів ангіотензину II. Крім того, валсартан сприяє зменшенню секреції альдостерону та збільшенню натрійурезу, що меншою мірою, але також притаманно амлодипіну. Одним із ефектів валсартану є пригнічення симпатoadренолової активності, що певною мірою може врівноважувати рефлекторну симпатoadренолову стимуляцію під впливом амлодипіну. Адже амлодипін призводить до артеріальної вазодилатації, тоді як дія валсартану поширюється і на венозне русло. Венодилатуючий ефект валсартану дає змогу суттєво зменшити кількість та вираженість основного побічного явища амлодипіну — периферичних набряків, що виникають саме внаслідок дисбалансу між розширенням артерій і венул на тлі амлодипіну.

На базі відділу гіпертонічної хвороби проведено дослідження антигіпертензивної ефективності та кардіопротекторних властивостей фіксованої комбінації валсартан + амлодипін (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна). У дослідження включено 50 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) високого ризику з м'якою та помірною гіпертензією, які не отримували антигіпертензивної терапії або лікувалися неефективно. Після первинного обстеження пацієнтам призначали Діфорс 80/5 (валсартан 80 мг + амлодипін 5 мг), через 1 міс за необхідності дозу валсартану у складі фіксованої комбінації збільшували до 160 мг (Діфорс 160/5); загалом лікування тривало протягом 6 міс. У цій публікації представлено результати дослідження, що базуються на аналізі даних 33 пацієнтів, які завершили 6-місячний термін терапії.

На тлі лікування спостерігали нормалізацію АТ у переважної більшості пацієнтів (27 з 33), при цьому 27% приймали Діфорс 80/5 мг, решта — Діфорс 160/5. Через 6 міс терапії було зафіксовано значне достовірне зниження офісного САТ на 19,1% (з 161,6±4,1 до 130,9±2,6 мм рт. ст.; $p<0,001$) та ДАТ — на 16,5% (з 96,8±2,8 до 80,7±2,0 мм рт. ст.; $p<0,001$). Потужний антигіпертензивний ефект застосування комбінації валсартану і амлодипіну був продемонстрований в ряді клінічних досліджень у пацієнтів з АГ 2-го ступеня при застосуванні оригінальної комбінації. В дослідженні D. Poldermans та співав. (2007) зниження САТ у групі амлодипін + валсартан становило 35,8±11,8 мм рт. ст., ДАТ — 28,6±7,7 мм рт. ст. ($p<0,001$ в обох випадках), і було співставним з дією комбінації лізиноприл + гідрохлортiazид — відповідно 31,8±14,7 мм рт. ст. та 27,6±8,6 мм рт. ст. ($p<0,001$ в обох випадках). Додатковий антигіпертензивний ефект поєднання валсартану і амлодипіну було продемонстровано у хворих на АГ, які неефективно лікувалися із застосуванням монотерапії в дослідженні EX-FAST, — додаткове достовірне ($p<0,001$) зниження САТ становило 13,1 мм рт. ст., ДАТ — 5,3 мм рт. ст. (Alleman Y. et al., 2008) — або комбінації інших антигіпертензивних засобів — додаткове зниження САТ становило 15,4 мм рт. ст., ДАТ — 7,0 мм рт. ст. ($p<0,0001$ в обох випадках) (P. Trenkwalder і співав., 2008).

Нами проводилася оцінка параметрів амбулаторного моніторингу АТ, яке має доведені переваги над офісним його визначенням. Вимірювання АТ в амбулаторних умовах надає можливість отримати чисельні дані АТ поза межами

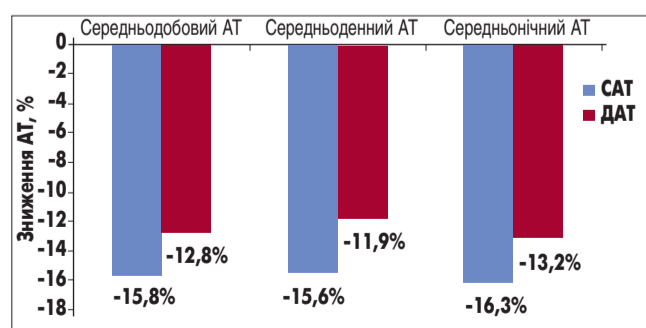


Рис. Динаміка показників амбулаторного АТ під впливом комбінації валсартану з амлодипіном



Л.А. Міщенко

медичного закладу в умовах, максимально наближених до реального життя пацієнта. Доведено, що показники амбулаторних вимірювань більш точно, ніж офісних, відображають реальний рівень АТ та мають більшу прогностичну цінність щодо субклінічного ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка — ГЛШ, потовщення інтими-медії сонних артерій та ін.) (I.A. Bliziotis та співав., 2012) та розвитку серцево-судинних ускладнень (J.A. Staessens та співав., 1999; E. Dolan та співав., 2005).

Антигіпертензивна ефективність препарату Діфорс була підтверджена за даними амбулаторного моніторингу АТ. Через 6 міс терапії відмічено пропорційне зниження АТ як в денний, так і в нічний періоди (рис.).

Слід зазначити, що вплив на рівень середньонічного САТ і ДАТ був дещо більшим, ніж на середньоденні показники, що сприяло встановленню у більшості пацієнтів нормального двофазного добового ритму АТ. Так, до лікування налічувалося 54% хворих з порушенням циркадного ритму АТ, переважно за типом non-dipper, наприкінці терапії — їх кількість зменшилася до 26%, а в середньому добовий індекс САТ достовірно збільшився з 11,5±0,9 до 13,8±1,2% ($p<0,02$), ДАТ — з 12,3±1,2 до 15,8±1,3% ($p<0,02$).

Під впливом лікування спостерігали достовірне зменшення варіабельності САТ і ДАТ в денний (відповідно з 15,1±0,8 до 12,8±0,6 мм рт. ст., $p<0,01$, та 13,8±0,7 до 10,3±0,9 мм рт. ст., $p<0,001$) і нічний періоди (відповідно з 13,4±0,9 до 11,1±0,8 мм рт. ст., $p<0,05$, та 10,6±0,5 до 8,3±0,7 мм рт. ст., $p<0,05$). Лікування позначилося на показнику ранкового приросту АТ, величина якого, за даними K. Karjo та співав. (2003), є незалежним предиктором розвитку мозкового інсульту. Ранковий приріст САТ знизився з 43,2±2,9 до 29,4±2,8 мм рт. ст. ($p<0,01$), ДАТ — з 31,6±2,5 до 23,1±2,3 мм рт. ст. ($p<0,05$).

Ефективний контроль АТ протягом доби та корекція показників його добового ритму (зменшення варіабельності та нормалізація добового ритму АТ) створили передумови для поліпшення структурних показників ЛШ у досліджуваних хворих. При первинному обстеженні у більшій половині хворих, а саме у 61%, діагностовано ГЛШ (масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) обчислювали за формулою Американського товариства з ехокардіографії (ASE), в якості критерію ГЛШ брали граничні показники індексу ММ (ІММ) ЛШ більш за 95 г/м² у жінок та 115 г/м² у чоловіків). На тлі терапії протягом 6 міс кількість пацієнтів з гіпертензивним ураженням серця зменшилася до 15 осіб і становила 45%, в середньому по групі індекс ММ ЛШ значно й достовірно зменшився з 113,8±4,3 до 102,1±4,2 г/м² ($p<0,001$). Регрес ГЛШ відбувся за рахунок зменшення товщини задньої стінки ЛШ з 1,08±0,04 до 1,01±0,03 см ($p<0,02$) та міжшлуночкової перетинки з 1,08±0,05 до 1,01±0,03 см ($p<0,04$). Усі інші структурні показники ЛШ, а також фракція викиду не зазнали достовірних змін протягом лікування.

За даними масштабного метааналізу R.H. Fagard та співав. (2009), найбільш ефективними класами антигіпертензивних препаратів з точки зору регресу ГЛШ є БРА та антагоністи кальцію. Спираючись на дані 75 публікацій, що загалом охопили близько 6000 пацієнтів, дослідники переконливо показали перевагу БРА — зменшення ІММ ЛШ становило 12,6% і було достовірно більшим у порівнянні з регресом ГЛШ під впливом інших чотирьох груп антигіпертензивних препаратів. За величиною зменшення ІММ ЛШ антагоністи кальцію не поступалися БРА (12,8%), проте при співставленні з ефектом препаратів інших класів різниця не набула достовірності. Враховуючи результати цього метааналізу, який підтвердив дані попереднього, проведеного Klingbeil A.U. та співав. (2003), комбінація БРА з антагоністом кальцію видається найбільш раціональним вибором у пацієнтів з ГЛШ.

Результати нашого дослідження свідчать про виражену антигіпертензивну ефективність та кардіопротекторний потенціал фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну на тлі хорошої переносимості терапії (у 2 жінок виникли незначно виражені периферичні набряки, які не привели до відмови від лікування). Препарат Діфорс є раціональним вибором для пацієнтів з АГ високого ризику серцево-судинних ускладнень як засіб дієвого контролю АТ, позитивного впливу на стан органів-мішеней та потенційного поліпшення прогнозу.