

Аспекти вибору між БРА та іАПФ: антигіпертензивна дія, побічні явища, вплив на прогноз

Артеріальна гіпертензія (АГ) – поширена в усьому світі хвороба, ускладнення та наслідки якої супроводжуються високими показниками смертності (NHANES, 2014). Рекомендації Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) стверджують, що метою антигіпертензивної терапії є зниження артеріального тиску (АТ) у більшості пацієнтів до <140/90 мм рт. ст., а за умов хорошої переносимості лікування – до 120-129/80 мм рт. ст.

Основні класи антигіпертензивних засобів включають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), бета-блокатори (ББ) та діуретики.

Обсерваційне дослідження R. Petrella та P. Michailidis (2011) за участю 170 тис. дорослих пацієнтів з АГ продемонструвало, що цільового АТ досягають 28% хворих групи БРА, 27% – іАПФ, 26% – БКК, 21% – ББ та 19% – діуретиків. Порівняння терапії БРА з лікуванням усіма іншими класами антигіпертензивних засобів довело значущу перевагу БРА. У хворих групи БРА відзначалася менша кількість кардіоваскулярних подій, ніж у тих, які приймали іАПФ чи БКК (4,3 проти 7,0 та 11,0% відповідно; $p < 0,001$).

Наукова спільнота світу активно обговорює питання вибору між іАПФ і БРА. На думку професора F. Messerli, зіставна ефективність іАПФ та БРА на тлі меншої кількості побічних явищ за умов застосування останніх вже є достатньою причиною обирати саме БРА. Крім того, більшість базових досліджень іАПФ проведені багато років тому за умов відсутності сучасних засобів вторинної профілактики, зокрема статинів. Тоді було легко забезпечити переваги для хворого шляхом використання інноваційного препарату. Що ж стосується БРА, вони демонструють пріоритет вже на тлі застосування цих профілактичних засобів.

Свого часу державні та страхові програми відшкодували лише вартість іАПФ, оскільки перші БРА – оригінальні медикаменти – були значно дорожчими і призначалися лише у разі невдачі терапії іАПФ. На сьогодні, коли на фармацевтичному ринку представлені доступні генеричні препарати, позиція надання переваги іАПФ у зв'язку з меншою вартістю неосвітлена (Messerli F.H. et al., 2018).

Загалом, ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) – важлива мішень дії антигіпертензивних засобів.

На РААС впливають такі медикаменти, як іАПФ, БРА (рис. 1), антагоністи альдостерону та прямі інгібітори реніну. Потреба у регуляції роботи РААС зумовлена дією ангіотензину II на судинну систему, виведенням нирками натрію та води, проліферацією клітин (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). На жаль, гальмування дії ангіотензинперетворювального ферменту за допомогою іАПФ лише частково запобігає утворенню ангіотензину II. Останній активує два типи рецепторів, перший з яких наявний у судинах, мозку, серці, нирках, наднирниках, нервах, тоді як другий переважно виявляється у тканинах плода на етапі внутрішньоутробного розвитку, а в постнатальний період кількість таких рецепторів зменшується (Appel G.V., Appel A.S., 2004). Активізація рецепторів 1-го типу спричиняє генералізовану вазоконстрикцію внаслідок скорочення непосмугованих м'язів судин, а також підвищує рівень альдостерону, що призводить до збільшеної реабсорбції натрію у нирках і посилення проліферації клітин артерій та серця (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). Серед інших негативних для серцево-судинної системи ефектів ангіотензину II є сприяння вивільненню катехоламінів з надниркових залоз та нервових закінчень на тлі розвитку гіперактивності симпатичної нервової системи (Weir M.R., Dzau V.J., 1999). Отже, блокада рецепторів ангіотензину II 1-го типу веде до зниження і пре-, і постнавантаження (Brenner G.M., Stevens C.W., 2013). В експериментальних дослідженнях на тваринах показано, що ангіотензин II спричиняє гіпертрофію серця навіть за відсутності підвищення АТ (Brunner H.R., 2001).

БРА характеризуються більшою афінністю до рецепторів ангіотензину II 1-го типу, ніж до таких 2-го типу. Відсутність впливу БРА на рецептори 2-го типу має окреме клінічне значення, оскільки взаємодія ангіотензину II із ними викликає вазодилатацію та забезпечує антипроліферативний ефект (Messerli F.H. et al., 2017). Важливо, що БРА (на відміну від іАПФ) блокують несприятливі впливи ангіотензину II незалежно від способу його утворення: за допомогою ангіотензинперетворювального ферменту чи інших ензимів, наприклад кардіальної хімази (Israïli Z.H., 2000; Miura S. et al., 2011).

БРА використовуються у клінічних умовах з 1995 р. і за цей час зарекомендували себе як дієві антигіпертензивні агенти з відмінним профілем переносимості (рис. 2). Сполучення БРА з тiazидними діуретиками та БКК дигідропіридинового ряду забезпечує додаткове зниження АТ без збільшення кількості побічних ефектів. Крім того, БРА продемонстрували сприятливий вплив на захворюваність та смертність за умов серцевої недостатності (СН) та хронічної хвороби нирок (ХХН), особливо при супутньому цукровому діабеті 2-го типу

(Sipahi I. et al., 2010; Bangalore S. et al., 2011; Pasternak B. et al., 2011). Антигіпертензивні властивості БРА переважно опосередковані зниженням периферійного опору судин (Israïli Z.H., 2000).

Метааналіз I.L. Vega (2015), до складу якого входило 11 007 осіб з АГ, виявив однакову ефективність іАПФ та БРА у зниженні загальної та кардіоваскулярної смертності, а також сумарної кількості кардіоваскулярних подій. Однак число випадків припинення участі в дослідженні у зв'язку з небажаними ефектами було вищим у групі іАПФ. Найпоширенішим ефектом виявився сухий кашель, що становив 43% усіх побічних дій серед пацієнтів, які приймали іАПФ, та близько 4% у групі БРА. Серед інших побічних явищ іАПФ, які змусили хворих припинити лікування, були тріпотіння передсердь, набряки, висипання, зростання рівня креатиніну.

Монотерапія БРА є більш ефективною та безпечною у контролі АТ та зниженні смертності у пацієнтів із ХХН 5-ї стадії, ніж прийом лише іАПФ чи комбінації цих двох класів препаратів. C.C. Lin et al. (2017) залучили до участі в дослідженні 14 117 пацієнтів із ХХН на стадії предіалізу. Було встановлено, що застосування іАПФ асоціювалося з вищою смертністю, ніж БРА, у всіх хворих на ХХН – відношення ризиків (ВР) 1,17; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,07-1,27; $p=0,03$ та окремо в підгрупі осіб із цукровим діабетом (ВР 1,32; 95% ДІ 1,18-1,48; $p=0,03$). Ці результати підтверджують висновки K.E. Chan et al. (2011), які порівнювали вплив БРА, іАПФ та подвійної блокади РААС на кардіоваскулярну смертність у 9300 пацієнтів, що підлягали гемодіалізу. Після стандартизації за факторами ризику в групі іАПФ відзначався на 27% вищий відносний ризик кардіоваскулярної смерті, ніж при прийомі БРА.

Упродовж >20 років використання БРА продемонструвало відмінний профіль безпеки як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими антигіпертензивними засобами. У переважній кількості досліджень переносимість БРА відповідає такій плацебо, тоді як іАПФ асоційовані зі збільшенням імовірності появи кашлю у 2-3 рази порівняно із плацебо (Visser L.E. et al., 1995; Caldeira D. et al., 2012). У метааналізі 11 контрольованих випробувань частота припинення лікування серед пацієнтів, які приймали БРА, відповідала аналогічному показнику в групі плацебо: ВР 0,99; 95% ДІ 0,84-1,17 (Caldeira D. et al., 2012). Отже, БРА є класом антигіпертензивних препаратів із найкращою переносимістю, що веде до збільшення прихильності до лікування. Оскільки БРА являють собою найновіший клас антигіпертензивних засобів, синтезований у 1990-х рр., їм властиві довші періоди напіврозпаду, більша потужність та триваліша дія (Abraham H.M.A. et al., 2015). Результати порівняння ефективності й безпеки БРА та іАПФ відображені на рисунку 3.

У США та Європі схвалено до використання 8 БРА різної хімічної структури (валсартан, кандесартан, олмесартан, ірбесартан, лосартан, азилсартан, спросартан, телмісартан). Валсартан призначається 1 раз на добу в стартовій дозі 80-160 мг/добу, а максимальна сягає 320 мг/добу. Крім АГ, валсартан показаний у лікуванні СН II-IV функціональних класів (ФК) за NYHA для зниження кардіоваскулярної смертності у клінічно стабільних пацієнтів із лівошлуночковою СН чи дисфункцією після інфаркту міокарда (Abraham H.M.A. et al., 2015).

Серед антигіпертензивних засобів на фармацевтичному ринку України наявні класичний, відмінно вивчений БРА валсартан під назвою Вальсакор (КРКА, Словенія) та комбінації валсартану з амлодипіном (Валодип) і гідрохлортіазидом (Вальсакор Н) – обидва препарати виробництва компанії КРКА (Словенія).

Крім вираженого антигіпертензивного впливу, валсартан здатний зменшувати внутрішньоклубочкову гіпертензію в осіб із діабетичною нефропатією. У дослідженні MARVAL, де порівнювали антипротеїнуричні ефекти валсартану та амлодипіну, встановлено, що рівень екскреції альбуміну з сечею через 24 тижні лікування валсартаном у дозі 80 мг/добу зменшився до 56% вихідного

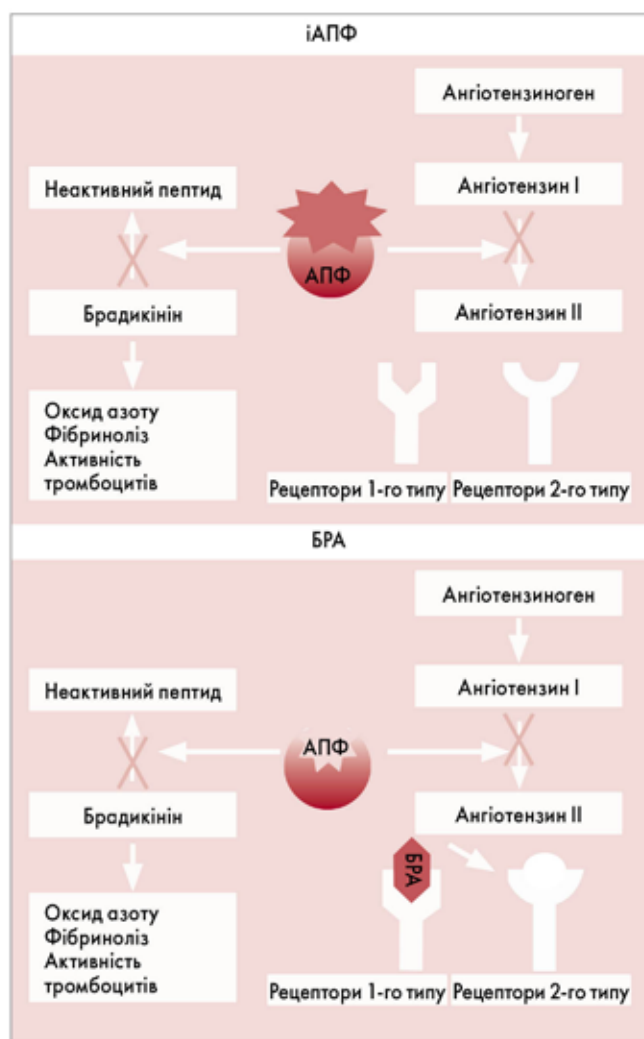


Рис. 1. Механізм дії іАПФ та БРА

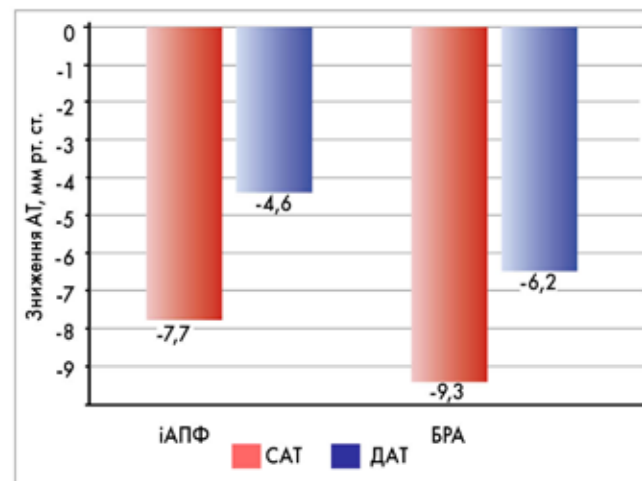


Рис. 2. Різниця в антигіпертензивній ефективності між іАПФ/БРА та плацебо за офісним тиском при вживанні в субмаксимальних та максимальних дозах

Адаптовано за Musini V.M. et al., 2008; Heran B.M. et al., 2008

Закінчення на наступній стор.

Початок на попередній стор.

рівня, а у групі амлодипіну по 5 мг/добу становив 92% стартових показників. Нормоальбумінурії вдалося досягти 29,9% хворим групи валсартану і 14,5% – амлодипіну ($p < 0,001$) (Viberti G., Wheeldon N.M., 2002).

Блокада ефектів ангіотензину є важливою терапевтичною стратегією за умов СН. Дослідження Val-HeFT продемонструвало, що в пацієнтів із СН II-IV ФК за NYHA, які приймали валсартан, спостерігалися достовірно менші захворюваність і смертність, оцінені за такими станами, як зупинка серця з успішною реанімацією, госпіталізацією із приводу СН чи потреба у введенні внутрішньо-

венних інотропних або вазодилатуючих засобів (ВР 0,87; 97,5% ДІ 0,77-0,97; $p = 0,009$), ніж у групі плацебо. Прийом валсартану також асоціювався зі зменшенням ступеня СН за NYHA, зростанням фракції викиду та покращенням якості життя ($p < 0,01$) (Cohn J.N., Tognoni G., 2001).

Нові рекомендації з лікування АГ вказують, що загалом стартова терапія повинна являти собою комбінацію двох засобів. Перевагу слід надавати сполученню іАПФ/БРА з тiazидним діуретиком (Вальсакор Н) або БКК (Валодип). Безсумнівно, доцільно застосовувати фіксовані комбінації, оскільки вони дозволяють полегшити режим прийому медикаментів, покращуючи прихильність до лікування. Призначення діуретиків веде до активації РААС, але БРА

протидіють цьому, дозволяючи пацієнту отримати максимальні переваги від індукованого діуретиками зменшення кількості натрію. Ця взаємодоповнююча синергетична дія покращує переносимість, оскільки дозволяє знизити призначувані дози окремих компонентів комбінації (Waebitzer B., 2003). БРА також мінімізують несприятливі метаболічні ефекти, асоційовані з прийомом діуретиків, зокрема гіпокаліємію, гіперурикемію, порушення толерантності до глюкози (Sica D.A. et al., 2011).

Високоєфективною комбінацією з відмінною переносимістю є також комбінація валсартану з амлодипіном. БКК дигідропіридинового ряду здатні спричиняти периферійні набряки через збільшення капілярного гідростатичного тиску внаслідок артеріальної вазодилатації. БРА нормалізують капілярний гідростатичний тиск шляхом покращення венозного повернення до серця, у такий спосіб протидіючи цьому побічному ефекту, який часто розвивається на тлі прийому амлодипіну (Fogari R. et al., 2007). Рандомізовані контрольовані дослідження довели, що додавання амлодипіну до БРА супроводжується більш вираженим зниженням АТ, ніж прийом монотерапії в аналогічних дозах. Отже, здебільшого пацієнтам вдається досягти цільового АТ на тлі зіставної кількості побічних явищ (Chrysant S.G. et al., 2008; Philipp T. et al., 2007; Flack J.M. et al., 2009; Neutel J.M. et al., 2012).

Профіль безпеки комбінації валсартану з гідрохлортiazидом відповідає показникам монотерапії (Calhoun D.A. et al., 2008), а сумісний прийом валсартану та амлодипіну супроводжується меншою частотою периферійних набряків, ніж монотерапія амлодипіном (Philipp T. et al., 2007).

Отже, для контролю АГ відповідно до сучасних рекомендацій потрібно обрати ефективний та безпечний засіб першої лінії терапії – Вальсакор (КРКА, Словенія) або фіксовану комбінацію БРА з БКК чи гідрохлортiazидом (Валодип, Вальсакор Н, КРКА, Словенія). Поєднання європейської якості та доступної вартості цих генеричних препаратів дозволяє їм утримувати лідерські позиції серед антигіпертензивних засобів.

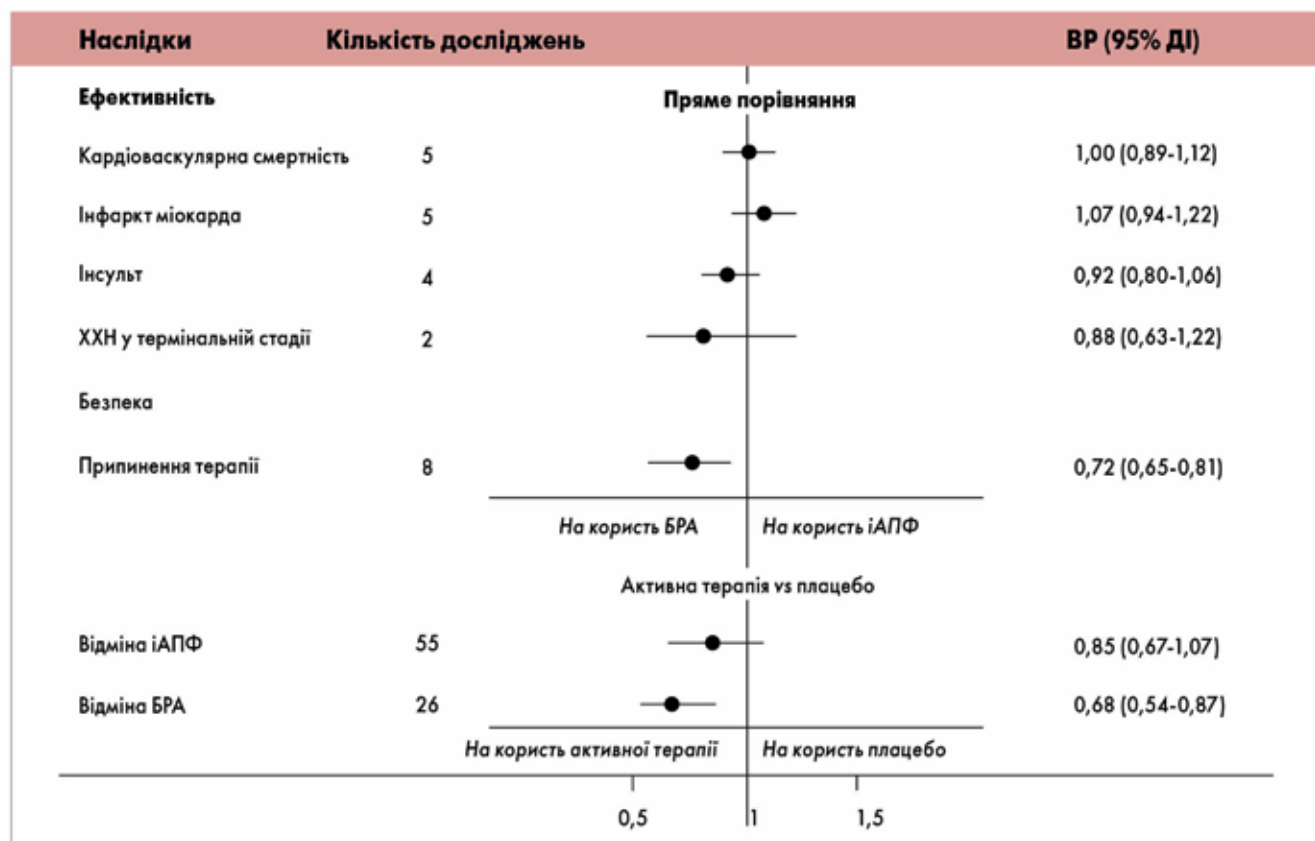


Рис. 3. Ефективність і безпека іАПФ і БРА у прямому порівнянні та із плацебо

Адаптовано за Messerli F.H. et al., 2018

Підготувала Лариса Стрільчук



Здоров'я[®] України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальномережевічні
та всі тематичні номери





Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Великі можливості великого сартану



Вальсакор[®]
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор[®] Н
валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор[®] НД
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Валодіп
амлодіпін 5 мг/валсартан 80 мг,
амлодіпін 5 мг/валсартан 160 мг,
амлодіпін 10 мг/валсартан 160 мг

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 гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор НД160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор НД320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ С09С А03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний 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. Артеріальна гіпертензія у 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, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, 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 білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астения, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT1, відповідальних 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 ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: Валодіп валсартан 80мг/амлодіпін 5мг № 28, Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 5 мг № 28 Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 10 мг №28, Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ С09D В01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. **Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпіну:** часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспепсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невротія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. **Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану –** зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua

Ukraine, 2016-0026887

KRKA

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