

Валсартан — 25 років в арсеналі лікування пацієнтів із серцево-судинною патологією

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) достатньо швидко увійшли в широкую клінічну практику лікування осіб із серцево-судинними захворюваннями. Ці препарати представляють сімейство блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка відіграє одну із провідних ролей у патогенезі ССЗ, як-то артеріальна гіпертензія (АГ), серцева недостатність (СН) та хронічна хвороба нирок (ХХН).

Історія винайдення блокаторів РАС почалася з 1898 р., коли R. Tigerstedt та P. Bergman виявили, що нирки мають важливе значення для процесу регуляції артеріального тиску (АТ). Потім у 1930 р. H. Goldblatt встановив, що ішемія нирки призводить до вазоконстрикції, а 1939 р. з'ясувалося, що нирки синтезують ренін, та було визначено його роль. Перший блокатор РАС — каптоприл — з'явився на фармринку 1975 р. Після нього було зареєстровано еналаприл.

Проте, як кажуть, «вдосконаленню немає меж». Фармацевти продовжували пошук більш безпечних та ефективних блокаторів РАС. На їхню думку, такими могли стати БРА, адже вони селективно блокують лише рецептори ангіотензину II 1-го типу. Також дія БРА не залежить від кількості ангіотензину II та місця, де він наявний (у плазмі, тканинах, клітинах), тому для них не характерний ефект «вислизання».

Перший БРА лосартан було схвалено для клінічного використання у США 1995 р. Потім 1996 р. у Європі з'являється валсартан, а далі — ірбесартан, кандесартан, олмесартан, телмісартан, епросартан та азилсартан. Із часом науковці не отримали доказів, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) втрачають свій клінічний вплив через ефект «вислизання», але було підтверджено те, що БРА асоційовані з найменшою кількістю побічних реакцій. Останнє забезпечило цій групі антигіпертензивних засобів перше місце в рейтингу ліків із найкращою прихильністю пацієнтів до терапії. Це, своєю чергою, зумовило їхню високу ефективність у лікуванні ССЗ та, особливо, контролі АТ за даними деяких досліджень [1–4].

Серед усього розмаїття БРА виділяється цюгоричний «ювіляр» валсартан, що наявний на фармринку вже 25 років. Незважаючи на те що препарат відноситься до так званих старих представників цього класу, він зберігає свої провідні позиції як один із найбільше використовуваних сартанів у світі. Чим саме приваблює валсартан лікарів і чи дійсно заслуговує на свою першість? Давайте розберемося.

Із чим пов'язані основні ефекти валсартану?

Фізико-хімічні властивості, фармакокінетика та фармакодинаміка валсартану були всебічно описані у науковій літературі [5–6]. Валсартан не має унікальних властивостей, які б вказували на його переваги перед іншими БРА. Наразі доступні дані порівняльних досліджень, де валсартан як поступався за деякими параметрами контролю АТ іншим сартанам, так і був не гіршим або кращим [7–13]. Фактично, завдяки своїй тривалості існування на фармацевтичному ринку, широкому застосуванню та ефективності, валсартан став препаратом-еталоном для порівняння інших сартанів. Тобто коли нові БРА з'являлися на фармринку, в межах досліджень було доведено їхній не гірший ефект порівняно з валсартаном.

Основні ефекти валсартану пов'язані з блокадою рецепторів ангіотензину II 1-го типу [18]:

- вазодилатація;
- блокада симпатичної активності (через блокаду симпатичного центру довгастого мозку);
- покращення ренальної перфузії та функції;
- зменшення атеросклеротичного ушкодження.

Окрім того, описано можливість валсартану стимулювати рецептори ангіотензину II 2-го типу. Це може приводити до зростання локальної концентрації ангіотензину II (забезпечує захист клітин від ішемічного ураження) та вазодилатації через збільшення продукції брадікініну, який своєю чергою стимулює синтез оксиду азоту та циклічного гуанілатмонофосфату, що забезпечує захист ендотелію [19, 20].

Ефективність валсартану в лікуванні АГ

Клінічну ефективність валсартану в лікуванні АГ оцінювали як при монотерапії, так і в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами. Так, у дев'яти подвійних маскованих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, які загалом включали 4067 пацієнтів з АГ 1-2 ст., вивчали дію валсартану в дозах від 10 до 320 мг. Було відзначено дозозалежний ефект, а також те, що початкова доза для хворих на АГ має становити 80 мг [17, 21]. У дослідженні Val-MARC за участю осіб з АГ 2-го ст. порівнювали АТ-знижувальний ефект валсартану в дозі 160 мг, яку потім збільшували до 320 мг, та комбінації валсартану/гідрохлортиазиду (ГХТЗ) у дозі 160/12,5 мг, яку потім підвищували до 320/12,5 мг [22].

Як і очікувалося, комбінація виявилася дієвішою, ніж монотерапія у зниженні АТ. Цікавими були також результати додаткового аналізу ефективності у різних популяціях (рис. 1). Адже відомо, що блокатори РАС є менш ефективними в осіб похилого віку та афроамериканців через низьку активність РАС у цих когортах хворих. Отримані дані продемонстрували, що у межах монотерапії та в комбінації з ГХТЗ валсартан однаково знижував АТ у різних популяціях пацієнтів.

Крім того, доступні результати дослідження, в яких порівнювали антигіпертензивний ефект валсартану із β-блокаторами, іАПФ, іншими БРА та антагоністами кальцію (АК) [11–13, 23–31]. У більшості випадків валсартан демонстрував таку саму або кращу ефективність порівняно з іншими препаратами зазначених груп.

Натепер основною тактикою ведення більшості пацієнтів з АГ є застосування подвійної комбінованої терапії, за недостатньої ефективності якої в повній дозі рекомендовано переходити на потрійну фіксовану комбінацію. Результати численних досліджень продемонстрували, що сумісне застосування ліків у середніх дозах є значно ефективнішим у зниженні АТ та безпечнішим, ніж подвоєння дози монопрепарату. Так, у дослідженні ValDICTATE комбінація валсартану/ГХТЗ у дозі 160/12,5 мг забезпечувала досягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.) у більшій кількості пацієнтів, ніж монотерапія ГХТЗ, дозу якого збільшували із 12,5 до 25 мг. Середнє зниження систолічного (САТ) / діастолічного АТ (ДАТ) становило 12,4/7,5 мм рт. ст. у групі валсартану/ГХТЗ та 5,6/2,1 мм рт. ст. при використанні ГХТЗ відповідно (p<0,001) [32]. Наразі комбінація валсартану/ГХТЗ є однією з найбільш популярних і широко застосовуваних.

На додаток, швидкої популярності набула комбінація валсартану з амлодипіном. Передумови для її створення склалися ще після результатів випробування VALUE, до якого було залучено 15 245 пацієнтів віком ≥50 років з АГ та високим ризиком розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень [33]. Дослідники дійшли загального висновку, що валсартан та амлодипін є однаково ефективними у запобіганні виникненню СС-подій.

Амлодипін та валсартан є схожими за механізмом дії, тому при поєднанні, ймовірно, посилюють позитивні ефекти один одного (як антигіпертензивні, так і захисні кардіоваскулярні) та розширюють можливості для призначення. Крім того, відомо, що поєднання блокатора РАС з АК значно знижує ризик розвитку побічних явищ. Так, наприклад, частота виникнення периферичних набряків, пов'язана з периферичною артеріальною вазодилатацією, на тлі монотерапії амлодипіном може сягати 20–25%. У процесі дослідження D.A. Calhoun et al. при поєднанні з валсартаном вона становила лише 8,5% [34]. У даному випадку валсартан відіграє роль не тільки артеріального, але й венозного вазодилатора.

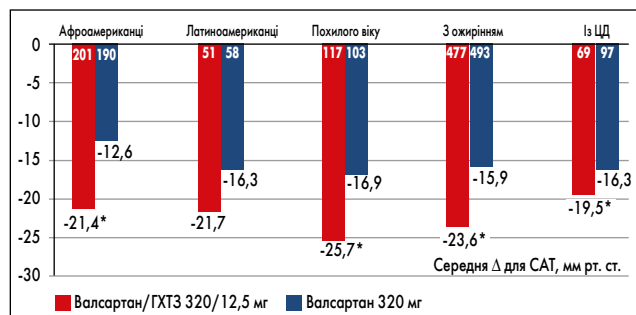


Рис. 1. Дані рандомізованого відкритого дослідження Val-MARC з оцінки ефективності валсартану та валсартану/ГХТЗ в осіб з АГ 2-го ст. у різних підгрупах
Примітка: * Достовірно порівняно з монотерапією, показники на стовпчиках вказують на кількість пацієнтів у підгрупах [22].

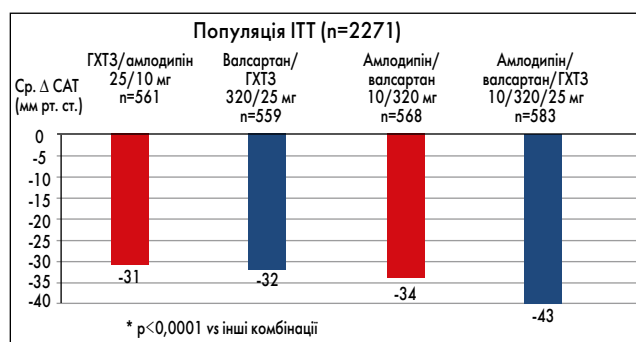


Рис. 2. Зниження САТ на тлі потрійної комбінації порівняно з подвійними
Примітка: Препарати призначали за принципом intent-to-treat (ITT).

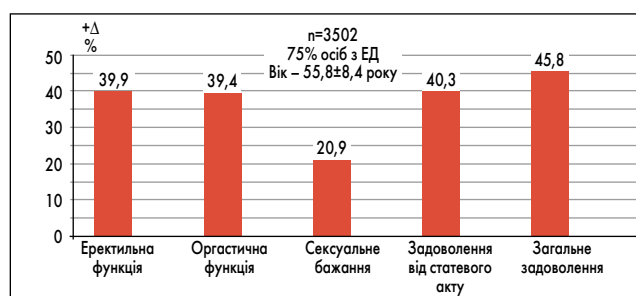


Рис. 3. Поліпшення компонентів еректильної функції на тлі застосування валсартану

У дослідженні R. Fogari et al. були отримані вельми несподівані результати. Так, сумісне застосування амлодипіну, що як дигідропіридинової АК може збільшувати ймовірність виникнення порушень серцевого ритму через активацію симпатoadреналової системи, та атенололу, який прямо блокує активність симпатoadреналової системи, гірше попереджало пароксизми розвитку фібриляції передсердь (ФП), ніж комбінація амлодипіну/валсартану [35].

У разі недостатньої ефективності повнодозової подвійної комбінації переходять на потрійну фіксовану комбінацію — блокатор РАС, АК та діуретик.

Клінічний вплив валсартану в пацієнтів із СН

Серед БРА виділяють лише три препарати — лозартан, валсартан та кандесартан, які рекомендовані настановами для лікування СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) за непереносимості іАПФ. Валсартан «заслужив» таку честь завдяки дослідженню Val-HeFT, в якому продемонстровано, що на тлі його приймання порівняно із плацебо ризик госпіталізацій із приводу СН знижувався на 27,5% [36]. Окрім того, валсартан сприяв зниженню рівня натрійуретичного пептиду та активності норадреналіну, зменшенню порожнини серця та збільшенню ФВ лівого шлуночка [37, 38]. Це було підтверджено також в інших невеликих дослідженнях [39]. Також слід пам'ятати, що особливістю призначення валсартану при СН, на відміну від АГ, є те, що його необхідно використовувати двічі на день, а цільова доза має становити 320 мг/добу.

Продовження досліджень із застосування валсартану при СН привело до створення нової комбінації, яка перевершила іАПФ у запобіганні виникненню ускладнень та стала головною подією останніх років у лікуванні СН, — валсартану/сакубітрілу.

Місце валсартану в лікуванні ішемічної хвороби серця

Було проведено дослідження VALIANT, в якому пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) лікували валсартаном чи каптоприлом, або комбінацією валсартану/каптоприлу [42]. За отриманими даними, не виявлено достовірної різниці між схемами терапії в частоті летальних випадків із будь-яких причин (19,9; 19,5 та 19,3% відповідно) та комбінованої кінцевої точки, як-то СС-смерть, інфаркт міокарда, госпіталізація із приводу СН (31,1; 31,1 та 31,9% відповідно). Таким чином, валсартан виявився не гіршим, ніж «перевірений» іАПФ.

Спеціальними рандомізованими дослідженнями щодо оцінки впливу на жорсткі кінцеві точки інших сартанів при ГКС не проводили. Тому в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) із діагностики та лікування ГКС з елевациєю сегмента ST 2012 та 2017 рр. вказано, що пацієнтам із ГКС за наявності систолічної дисфункції лівого шлуночка чи СН, АГ, цукрового діабету (ЦД) або переднього інфаркту міокарда рекомендоване застосування іАПФ. У разі непереносимості іАПФ слід розглядати БРА, при цьому перевагу має валсартан [43, 44].

Можливість використання валсартану при ГКС також підтримується результатами дослідження VALVACE, в якому вивчали частоту рестенозів після застосування звичайних стентів у групах приймання 80 мг валсартану та іАПФ (раміприлу, еналаприлу, каптоприлу) [45]. У підгрупі пацієнтів із ГКС виявилось, що валсартан зменшував ймовірність рестенозів із 43 до 14% (p<0,001). Окрім того, у підгрупі осіб із ЦД цей відсоток зменшувався з 43 до 24% (p<0,01). Пояснити такий позитивний вплив валсартану на прогресування коронарного атеросклерозу можна його судинними протекторними властивостями. На тлі терапії, до складу яких входив валсартан, знижувалися маркери, які відображають прозапальну активність. Це свідчить про протизапальні ефекти БРА, які сприяють зменшенню прогресування атеросклерозу.

Вплив на маркери запалення може бути корисним при хронічному коронарному синдромі, що забезпечує можливість призначати валсартан. Згідно з останніми рекомендаціями щодо діагностики та лікування хронічного коронарного синдрому (2019), іАПФ слід призначати пацієнтам із СН або систолічною дисфункцією лівого шлуночка, АГ або ЦД. Також необхідно обговорювати використання цих препаратів за наявності дуже високого СС-ризiku (зазвичай це пацієнти після перенесеного інфаркту міокарда) [50]. У разі їхньої непереносимості потрібно застосовувати БРА, серед яких і валсартан. Як показали результати дослідження ONTARGET, у пацієнтів групи високого СС-ризiku (74% мали ішемічну хворобу серця) БРА такі ж ефективні у запобіганні розвитку СС-ускладнень, як іАПФ.

Клінічна ефективність валсартану в терапії хворих на нефропатію

Під терміном «нефропатія» зазвичай розуміють ураження нирок із протеїнурією. Нефропатія може бути діабетичного та недіабетичного походження. Найчастіше вивчали ефективність БРА при протеїнурії на тлі ЦД 2-го типу.

Валсартан не є винятком серед інших сартанів. Вплив препарату на рівень протеїнурії оцінювали у випробуванні MARVAL порівняно з амлодипіном [53]. Виявилось, що при однаковому ступені зниження АТ БРА забезпечував достовірно виразніше зменшення протеїнурії (p<0,001). Також увагу привернуло те, що валсартан знижував рівень протеїнурії як у осіб з АГ, так і у нормотензивних пацієнтів.

