

# Валсартан (Diovan®) при хипертония и други сърдечно-съдови заболявания - японският опит (Jikei Heart Study)

Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

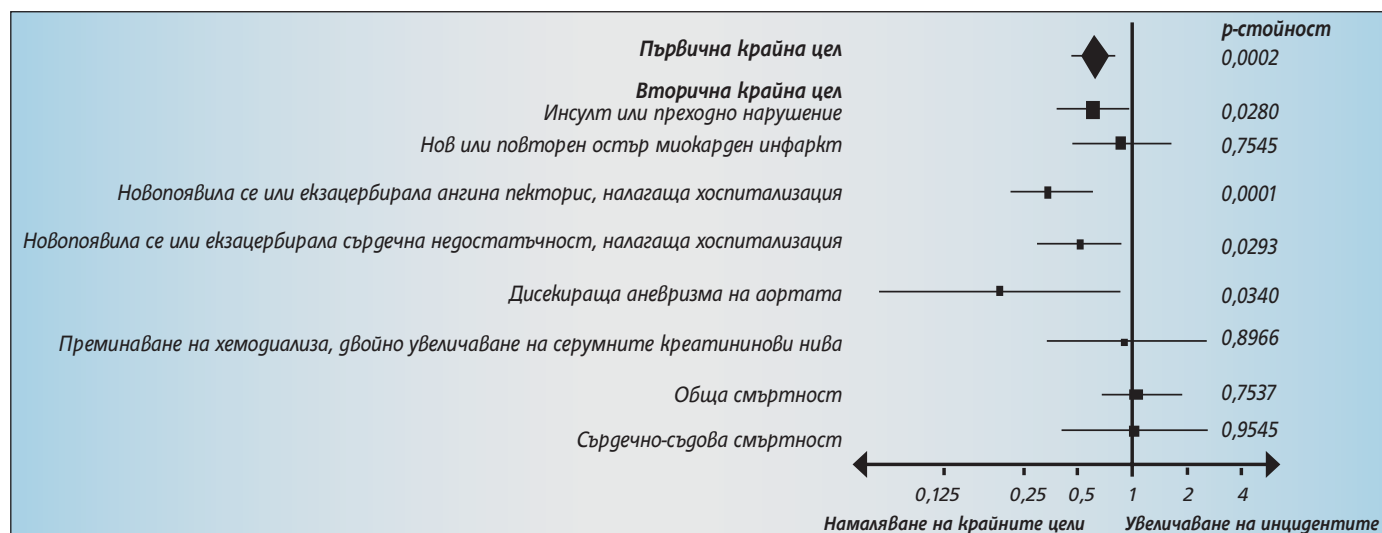
Сърдечно-съдовите заболявания са водещата причина за смърт по света и техният дял се увеличава със застаряването на населението и бързите социално-икономически промени в развиващите се страни. Хипертонията е най-честата причина за ИБС и сърдечна недостатъчност в Япония, а мозъчно-съдовата болест е с по-голяма честота в японската популация, отколкото в западния свят. Ролята на ангиотензин II е изяснена в патогенезата на хипертензивната левокамерна хипертрофия, инсулта, коронарната болест и сърдечната недостатъчност.

Проведено е голямо клинично проучване, целящо да определи ефектите върху контрола на артериалното налягане (до прицелни стойности под 130/80 mmHg) при добавянето на валсартан (Diovan®), съпоставен с конвенционална терапия, като хипотезата е била, че добавянето на валсартан, за разлика от конвенционалната терапия, ще осигури допълнителни протективни ползи освен ползите от понижението на артериалното налягане.

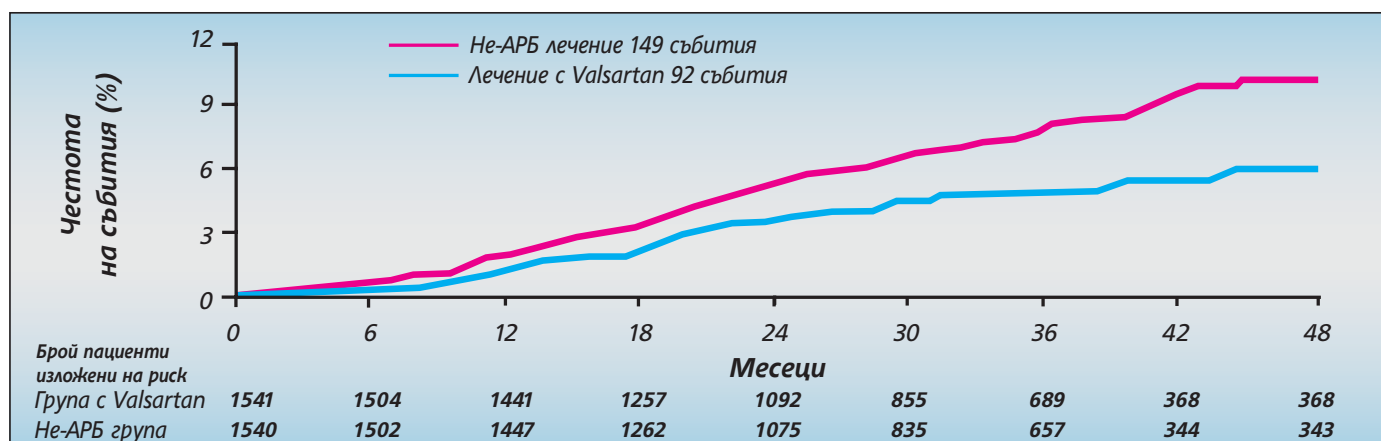
В това мултицентрово контролирано проучване са включени болни с хипертония, коронарна болест на сърцето, сърдечна недостатъчност

или комбинация от тези заболявания, като са набрани болни от болници на Университета Jikei в Токио или болници под наблюдението на лекари от този университет. Проучването цели да анализира сърдечно-съдовата болестност и смъртност. Целта на лечението е била да се достигне прицелно налягане, по-ниско от 130/80 mmHg.

В Jikei Heart Study са включени 3085 болни с хипертония, от които 1541 са на лечение с валсартан и 1544 на терапия с медикамент, който не е АРБ, а 4 са оттеглили съгласието си за участие преди рандомизацията. Изходните стойности на артериалното налягане в двете групи са 139/81 mmHg. По време на проучването налягането се е понижило до 131/77 mmHg за групата с валсартан и до 132/78 mmHg за групата, получаваща АРБ. При 75% от групата на валсартан и при 70% от контролната група е постигнато артериално налягане под 130/80 mmHg. Първичната комбинирана крайна цел – сърдечно-съдова смъртност и болестност – е значимо намалена с 39% в групата на валсартан,  $p > 0,0002$  (6.0% за групата с валсартан срещу 9.7% за контролната група) (фиг. 1). Разликите между двете групи са за сметка на по-малко инсулти и преходни нару-



Фиг. 1. Ефект на лечението върху всички събития.



Фиг. 2. Каплан-Майерова крива за кумулативна честота на първичната крайна цел.

шения на мозъчното кръвообращение, по-малко болни с ангина и със сърдечна недостатъчност. Кривите на събитията в двете групи се раздалечат рано в полза на лечението с валсартан (фиг. 2). Поради изразената разлика по отношение на първичните крайни цели, проучването е прекратено преждевременно по етични съображения.

В проучването Jikei Heart се съпоставя ефектът на добавянето на валсартан към стандартната терапия с ефекта на повишаване на дозите на стандартната терапия или повишаване на броя на използваните медикаменти до достигане на прицелното артериално налягане при болни с артериална хипертония. Основната полза от добавяне на валсартан към терапията е намаляване на честотата на инсулта, ангината, дисекиращите аневризми и сърдечната недостатъчност. Тези резултати са отчетливи, независимо от краткия срок на проучването - 3.1 години, и се наблюдават в различните подгрупи. Болните от двете групи постигат еднаква редукция на налягането, независимо от това дали е увеличена дозата на конвенционалната терапия или е добавен валсартан. Прилаганата доза валсартан в студиюта е средно 75 мг, но е известно, че дозата от 80 мг валсартан, прилагана при японската популация, е еквивалентна на дозата 20 мг нифедипин или 5 мг амлодипин. Авторите предполагат, че прилаганата доза е достатъчна като се има предвид, че средният индекс на телесната маса (ИТМ) е 24, докато в проучването VALUE е бил 28. Каплан-Майеровите криви на събитията дивергират рано и ясно, показвайки раздалечаване през цялата студия, което означава, че ефектът е ранен и постоянен. Ефектите върху честотата на миокардните инфаркти и бъбречната недостатъчност са неутрални. Авторите изказват становището, че вероятно ренин-ангиотензиновата система играе важна роля в патогенезата на ИБС, като значението ѝ за поява на гръдната ангина е по-голямо, отколкото значението ѝ за миокардния инфаркт.

Подобно на данните от проучването LIFE, резултатите от Jikei Heart потвърждава ползите от терапията с АРБ за намаляване на честотата на инсултите. Значим е ефектът върху инсултите, а не върху преходните нарушения, които са с много ниска честота в това проучване.

Болните в Jikei Heart Study са много хетерогенна група по отношение на сърдечно-съдовата патология, придружаваща артериалната хипертония. Голяма е честотата на коронарната болест и сърдечната недостатъчност, за които се знае със сигурност, че се повлияват от медикаменти, действащи върху ренин-ангиотензиновата система. Освен това, в групата на конвенционална терапия са включени и пациенти на лечение с АСЕ-инхибитор, който също може да повлияе благоприятно прогнозата на лекуваните пациенти.

Jikei Heart е важна студия, тъй като тя е специфична за региона на Азия и далечния изток. Проучването сравнява добавяне на валсартан към конвенционална терапия с увеличаване на дозите или медикаментите в конвенционалната терапия. Резултатите са много интересни по отношение на сравняването на протективните ефекти между групата на терапия, включваща валсартан, с групата на терапия без АРБ по отношение на протекцията на органични увреди при еднакъв контрол на артериалното налягане. Големият принос на проучването е, че извън оптималния контрол на налягането валсартан, добавен към базисната терапия, може допълнително да намали честотата на инсултите, стабилната ангина и сърдечната недостатъчност, дори без необходимост от приложението на максималната му протективна доза, тъй като вероятно механизмите на АРБ са органно-протективни извън дозо-зависим ефект.

#### Книгопис

1. S. Mochizuki, B. Dahlöf, M. Shimizu, K. Ikewaki, M. Yoshikawa, I. Taniguchi, M. Ohta, T. Yamada, K. Ogawa, K. Kanae: Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *The Lancet* 2007, Volume 369, Issue 9571, Pages 1431-1439.