

# Exforge<sup>®</sup> (amlodipine/valsartan) – нова фиксирана антихипертензивна комбинация

Д-р Борислав Георгиев  
Национална Кардиологична болница

Амлодипин, дихидропиридинов калциев антагонист, и валсартан, ангиотензин-рецепторен блокер, са добре проучени антихипертензивни медикаменти. Комбинацията амлодипин/валсартан (Exforge<sup>®</sup>) във фиксирана доза е регистрирана за употреба в Европа и в САЩ. Преди пристъпване към терапия с комбинираната форма амлодипин/валсартан се препоръчва титриране на индивидуалните дози на двата отделни медикамента.

С Exforge<sup>®</sup> се постига значимо по-изразена редукция на средното систолно и диастолно артериално налягане в седнало положение, отколкото при терапията с двата медикамента в монотерапия или плацебо, което е доказано в две големи, двойно-слепи, рандомизирани проучвания при пациенти с лека до умерена хипертония.

Около 80-90% от пациентите на терапия с фиксирана комбинация амлодипин/валсартан достигат прицелните стойности, дефинирани като средно ниво на диастолното артериално налягане в седнало положение <90 mmHg или средно понижено на диастолното налягане с  $\geq 10$  mmHg спрямо изходното.

Значителна редукция на артериалното налягане е установена при пациентите, при които до момента хипертонията не е била успешно контролирана с монотерапия (с различни антихипертензивни медикаменти), която е заменена (без период на очистване) с терапия с фиксирана комбинация амлодипин/валсартан.

Exforge<sup>®</sup> има добра поносимост, потвърдена в големите клинични проучвания. Честотата на периферния оток е сигнификантно по-ниска при пациентите на терапия с амлодипин/валсартан в сравнение с тези на монотерапия с амлодипин.

Много са класовете антихипертензивни медикаменти, с които разполагаме за модерна терапия на артериалната хипертония. Често обаче за достигане на прицелните стойности на артериалното налягане е необходима медикаментозна комбинация.<sup>1,2</sup> Комбинираната терапия е почти задължителна при пациентите с висок риск, каквито са пациентите със захарен диабет или бъбречно увреждане. Тези пациенти съставляват 90% от всички пациенти, нуждаещи се от лечение за достигане

на прицелни стойности на артериалното налягане <130/80 mmHg.<sup>2,3</sup> В някои европейски страни и САЩ е налична фиксираната комбинация амлодипин/валсартан за перорално приложение при пациенти с хипертония, които не успяват да постигнат таргетните стойности на артериалното налягане при монотерапия с амлодипин или валсартан.<sup>14</sup>

## Фармакодинамичен профил

Exforge<sup>®</sup> съчетава механизмите на действие на дихидропиридиновия калциев антагонист амлодипин и селективния блокер на ангиотензиновите рецептори тип 1 валсартан.<sup>4</sup> И двата медикамента имат неутрален ефект върху метаболитните параметри като плазмени липидни нива и инсулинова чувствителност.<sup>6-8</sup> Честотата на новопоявил се диабет при болните с хипертония е най-ниска при терапия с АРБ и АСЕ-инхибитори, следвани от калциеви антагонисти.<sup>9,10</sup>

Фармакодинамичните качества на амлодипин<sup>12</sup> и валсартан<sup>13,14</sup> са изследвани в редица проучвания.

- Плазмените нива на норадреналина при пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно артериално налягане 95-110 mmHg) се повишават при монотерапия с амлодипин, но не и при монотерапия с валсартан. Комбинираната терапия с амлодипин/валсартан не потиска индуцираната от амлодипин симпатикова стимулация.<sup>17</sup> И двата медикамента редуцират в сходна степен артериалното налягане.

- Добавката на валсартан, 80 mg дневно, към амлодипин, 5 mg дневно, редуцира сигнификантно нивото на артериалното налягане и подобрява способността за физическа активност, оценена чрез сърдечния дебит и периферното съпротивление в покой, при физическо загряване и при пиково натоварване.<sup>15</sup>

- След 1-годишен период на терапия с Exforge<sup>®</sup> 10/160 mg веднъж дневно, се установява сигнификантно понижено на сърдечната честота и пристъпите на предсърдно мъждане в сравнение с терапевтичните режими амлодипин/атенолол, 10/100 mg еднократно дневно, в рандомизирано проучване при 250 пациенти с лека до умерена хипертония, добре контролиран захарен диабет тип 2 и данни за предсърдно мъждане (фиг.1). Ре-

дукцията на артериалното налягане е подобна в двете терапевтични групи, честотата на документираните чрез ЕКГ пристъпи от предсърдно мъждене, симптоматични или асимптоматични, е 13% спрямо 33% в полза на терапията с амлодипин/валсартан ( $p < 0.01$ ).

### Фармакокинетичен профил

Амлодипин и валсартан имат линеен фармакокинетичен профил при монотерапия.<sup>4, 12, 13</sup>

- Пиковата плазмена концентрация на амлодипин се достига на 6-8 час, а на валсартан – на 3 час след перорален прием на комбинираната форма с фиксирана доза.<sup>4, 5</sup> Степента на резорбция на медикаментите в комбинираната форма е аналогична на степента на резорбция на медикаментите в монотерапия.

- При отделен прием амлодипин и валсартан имат абсолютна бионаличност съответно 64-80% и 23%.<sup>4</sup> И двата медикамента се свързват във висока степен с плазмените протеини и имат време на полуживот 30-50 часа за амлодипин и 6 часа за валсартан.

- Амлодипин се метаболизира основно (около 90%) в черния дроб до неактивни метаболити. Само 20% от дозата на валсартан се метаболизира, като 83% от количеството валсартан се излъчва чрез фекалиите, а 13% - чрез урината, основно в непроменена форма.<sup>4, 5</sup>

- Не са наблюдавани лекарствени взаимодействия между комбинираната форма амлодипин/валсартан и други медикаменти.

### Терапевтична ефективност

Няколко големи и значими клинични проучвания с amlodipine<sup>3, 18-21</sup> или valsartan<sup>22-26</sup> при пациенти с хипертония и/или други сърдечно-съдови рискове са доказали намаляване на смъртността и болестността.

Антихипертензивната ефективност на комбинираната терапия с Exforge® е сравнена с ефек-

тивността на монотерапията с амлодипин и с валсартан в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, съответно при 1911 и 1250 пациенти с лека до умерена хипертония (диастолно налягане 95-110 mmHg).<sup>27</sup> След 2-седмичен период на изчистване и 2-4-седмичен единично-сляп плацебо-период започва 8-седмичен период на активна терапия. Първичен критерий и на двете проучвания са промените на диастолното артериално налягане спрямо изходните стойности в края на 8-седмичния терапевтичен период, а важен вторичен критерий е процентът пациенти, постигнали прицелни нива на артериалното налягане.

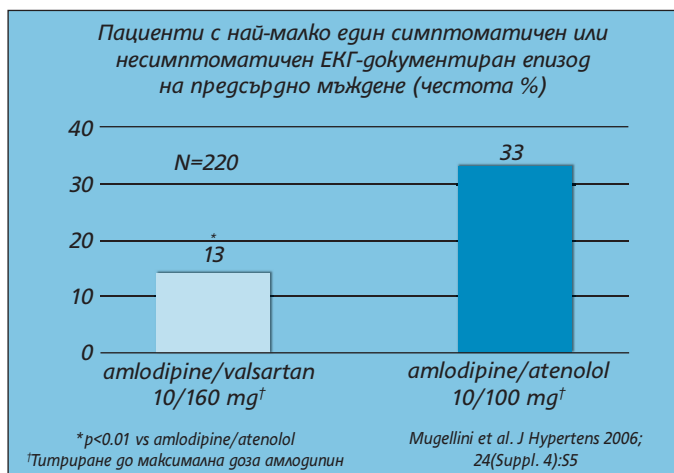
След 8-седмичен период на терапия с Exforge® 5/80 mg, 5/160 mg или 5/320 mg веднъж дневно, се установява сигнификантно по-изразено понижаване на средното ниво на диастолното налягане в групата на комбинирана терапия (-14.2 до -15.9 mmHg;  $p < 0.05$ ) в сравнение с монотерапия в същите дози с амлодипин (-11.5 mmHg), с валсартан (-9.7 до -13.4 mmHg) или плацебо (-6.8 mmHg).<sup>27</sup> 84.9% от пациентите на терапия с амлодипин/валсартан, 5/80 mg, 81.1% от пациентите на терапия с амлодипин/валсартан, 5/160 mg, и 91.3% от пациентите на терапия с амлодипин/валсартан, 5/320 mg, достигат прицелните стойности на артериалното налягане; разликата е сигнификантна по отношение на амлодипин (71.9%), валсартан (57.7-73.4%) и плацебо (40.9%).<sup>27</sup>

В голямо ( $n=894$ ) рандомизирано, двойно-сляпо клинично проучване се оценява ефектът от директно превключване (без период на изчистване) към Exforge® 5/160 mg или 10/160 mg еднократно дневно на пациенти, чието артериално налягане не е контролирано с монотерапия от различни групи антихипертензивни лекарства. Прицелно АН е дефинирано като САН/ДАН <140/90 mmHg за недиабетици и <130/80 mmHg за пациенти с гуабет. Редуцията на САН в групата с amlodipine/valsartan 10/160 е средно -21.0 mmHg (от изходно 150.8 mmHg на 129.8 mmHg) на 8-ма седмица.<sup>29</sup> (фиг. 2)

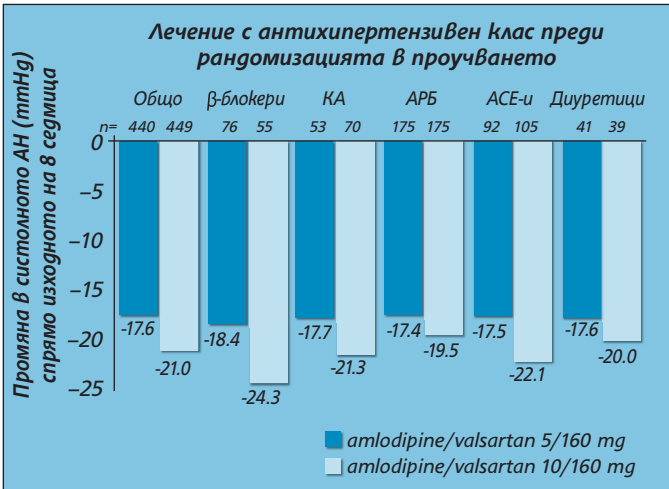
Резултатите на Exforge® показват значима редуция ( $p < 0.001$ ) на САН в сигнала положение в общата популация (-35.8 mmHg), а при пациентите с изходно САН в сигнала положение средно >180 mmHg на 6-та седмица се наблюдава понижаване до -43 mmHg (фиг. 3).<sup>31</sup>

### Поносимост

Същите две проучвания предоставят данни за сигурността на терапията с Exforge® при общо 3155 пациенти с лека до умерена хипертония.<sup>27</sup> Най-честите причини за прекъсване на терапията са административни проблеми, липса на необходимост от продължаване на терапията, влошаване на лабораторните показатели или отказ от страна на пациента.



Фиг. 1. Повторен пристъп на предсърдно мъждене при лечение с amlodipine/valsartan или atenolol/valsartan – 1-годишно проследяване

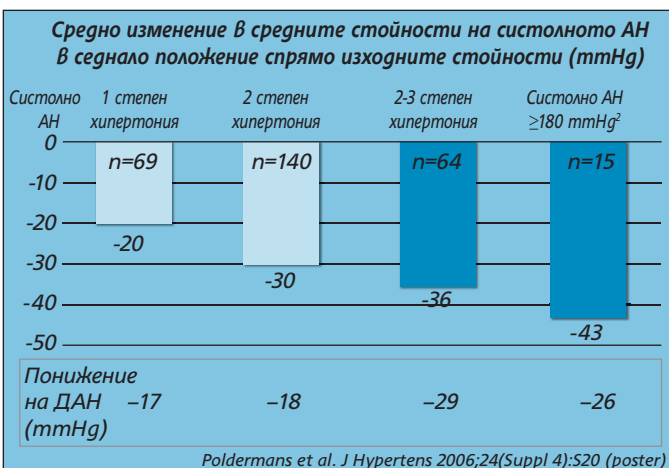


Фиг. 2. Допълнителна антихипертензивна ефективност на Exforge® (amlodipine/valsartan) при пациенти, непостигнали контрол с предшестваща монотерапия<sup>29</sup>

Най-честите странични ефекти на комбинираната терапия амлодипин/валсартан са периферен оток, главоболие, назофарингит, инфекции на горните дихателни пътища и световъртеж. Честотата на периферния оток е по-ниска при пациенти на комбинирана терапия амлодипин/валсартан в сравнение с монотерапия с амлодипин (5.4% vs 8.7%;  $p < 0.05$ ), но по-висока от тази при монотерапия с валсартан (2.1%;  $p < 0.001$ ); честотата в плацебо-групата (3%) не се отличава сигнификантно от тази в групата на комбинирана терапия.<sup>27</sup> Приема се, че по-ниската честота на периферния оток при комбинирана терапия се дължи на понижение на артериоларната и венозната резистентност, докато амлодипин редуцира само артериоларната резистентност. Общата честота на нежеланите ефекти също е подобна на честотата в групата на амлодипин (44.1% vs. 45.7%), но сигнификантно по-висока в сравнение с тази на валсартан (44.1% vs. 39.8%;  $p < 0.05$ ).<sup>27</sup>

### Дозирание и приложение

Препоръчителни дози на Exforge® за терапия на хипертонията са 5 mg/80 mg, 5 mg/160 mg или 10



Фиг. 3. Exforge® (amlodipine/valsartan): Понижаване на АН при всички степени на хипертония

mg/160 mg, в една таблетка за перорален прием, независимо от консумацията на храна.<sup>14</sup> Въпреки че се препоръчва директен преход от монотерапия към комбинирана терапия с фиксирана доза, препоръчва се титриране на дозата на амлодипин и валсартан преди прехода към комбинирана терапия.<sup>4, 5</sup>

С внимание трябва да бъде предписвана комбинираната терапия при пациенти с чернодробно увреждане и жлъчни обструктивни заболявания, а също така и при пациенти над 65-годишна възраст.<sup>4, 5</sup> Максималната препоръчвана доза за валсартан е 80 mg при пациенти с лека до умерена хипертония без холестаза.<sup>4</sup> Ажустирание на дозата не се налага при умерени бъбречни нарушения, въпреки че е необходимо мониториране на серумните нива на креатинин и калий.<sup>4</sup>

### Заключение

Комбинацията амлодипин/валсартан е налична в България и се препоръчва за терапия на пациенти с хипертония, която не може да бъде адекватно контролирана с монотерапия с амлодипин или валсартан.<sup>4</sup> Клиничните проучвания доказаха, че комбинацията амлодипин/валсартан е по-ефективна по отношение на редуцията на артериалното налягане в сравнение с монотерапията с амлодипин и валсартан. До 90% от пациентите на комбинирана терапия с амлодипин/валсартан постигат прицелно диастолно артериално налягане (<90 mmHg или понижение на изходното му ниво с  $\geq 10$  mmHg) в 8-седмичен срок. Терапията с комбинацията амлодипин/валсартан във фиксирана доза има добра поносимост.

### Книгопис

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003 May 21; 289 (19): 2560-72
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007 Jun; 25 (6): 1105-87
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Sep 10; 366 (9489): 895-906
- European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics: Exforge® (amlodipine/valsartan) film-coated tablets [online]. Available from URL: <http://www-w.emea.europa.eu> [Accessed 2007 Aug 13]
- Novartis. Exforge® (amlodipine and valsartan) prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corp., 2007 Apr [online]. Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com> [Accessed 2007 Sep 14]
- Top C, Cingozbay BY, Terekeci H, et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension. *J Int Med Res* 2002; 30 (1): 15-20

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.