

Добавянето на валсартан към амлодипин е по-ефективно от добавянето на лосартан при неефективен контрол на хипертонията с амлодипин

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

В началото на 2010 г. бе представено проучване, което оценява антихипертензивната ефективност на валсартан 160 mg и лосартан 100 mg в комбинирана терапия с амлодипин 5 mg при пациенти с хипертония. 221 пациенти с неконтролирана хипертония (диастолно артериално налягане >90 mmHg) след 4-седмична терапия с амлодипин 5 mg са рандомизирани към комбинирана терапия с лосартан/амлодипин или валсартан/амлодипин за 4 седмици. Артериалното налягане, клинично и амбулаторно, е измервано в края на встъпителния период и в края на периодите на монотерапия и комбинирана терапия. 166 пациенти са приключили проучването. И двете медикаментозни комбинации водят до изразено понижение на артериалното налягане в сравнение с монотерапията. Понижението на артериалното налягане обаче е по-голямо в групата на терапия с валсартан/амлодипин в сравнение с комбинацията с лосартан/амлодипин. Честотата на страничните ефекти при комбинираната терапия с валсартан/амлодипин (8%) и лосартан/амлодипин (9%) е по-ниска от честотата при монотерапия с амлодипин. Комбинацията валсартан 160 mg + амлодипин 5 mg понижава артериалното налягане в по-голяма степен в сравнение с комбинацията лосартан 100 mg + амлодипин 5 mg.

Действащите в момента препоръки за терапия на хипертонията приемат за прицелни стойности на артериалното налягане 140/90 mmHg при неусложнена хипертония.^{1, 2} По-ниски прицелни стойности се препоръчват при пациенти с висок риск, като например наличие на диабет, бъбречни заболявания или данни за увреждания на таргетните органи. Тези препоръки са подкрепени от резултатите от дългосрочни проучвания, показващи, че понижението на артериалното налягане е свързано с подобрене на изхода при голям контингент пациенти.^{3, 4} Проучванията показват, че пациентите с хипертония се нуждаят от два или повече антихипертензивни медикамента, за да постигнат прицелните стойности за артериалното налягане, независимо от медикамента, с който е стартирана терапията.⁵⁻⁸ Сред предимствата на комбинираната терапия са: 1) по-изразено понижение на артери-

алното налягане и по-висока честота на отговор към терапията в сравнение с монотерапия, вероятно поради едновременното въздействие върху различни регулаторни системи, имащи отношение към абнормното повишение на артериалното налягане; 2) благоприятна промяна на фармакокинетиката; 3) по-малко странични ефекти, по-добра поносимост и повишена съпричастност към терапията.^{9, 10}

Предвид голямото разнообразие от налични антихипертензивни медикаменти, броят на възможните комбинации е голям; рационалният избор обаче може да бъде базиран на характеристиките на всеки медикамент и допълнителните механизми на действие.^{9, 10} Терапевтичните препоръки посочват комбинацията между ангиотензин-рецепторен блокер (АРБ) и калциев антагонист като ефективна възможност на избор при пациентите с хипертония.¹¹

Приложението на тези медикаменти в комбинация понижава допълнително артериалното налягане, повлиявайки множество механизми, включени в регулацията на артериалното налягане.¹² АРБ блокират ангиотензиновия рецептор тип 1 и предизвикват вазодилатация и екскреция на натрий.¹³ Калциевите антагонисти блокират калциевы каналчета в съдовите гладкомускулни клетки и понижават периферната съдова резистентност.¹² Повлияването на няколко регулаторни системи има предимството да противодейства на потенциалните им балансиращи механизми – като например компенсаторна активация на ренин-ангиотензиновата система, индуцирана от калциевите антагонисти.^{12, 14} Медикаментозната комбинация има предимства и по отношение на поносимостта – така например АРБ предотвратяват или атенюират някои нежелани ефекти на калциевите антагонисти, като оток на глезените и главоболие.^{15, 16}

Тези фармакодинамични съображения са общовалидни. Ефективността на комбинацията АРБ + калциев антагонист може да бъде изследвана в клинични условия, особено спрямо монотерапията с АРБ, тъй като различните фармакологични характеристики на отделните ангиотензин-рецепторни блокери могат да имат важно клинично значение и различни взаимодействия с калциевите антагонисти, което е причина и за различни клинични ефекти.

Проведено е проучване с цел оценка на антихипертензивния ефект (чрез амбулаторно мониториране на артериалното налягане) на лосартан 100 мг (максимална доза) в добавка към терапията с амлодипин 5 мг в сравнение с терапия с амлодипин в същата доза, към която е добавен валсартан 160 мг (средна доза) при пациенти с умерена хипертония, която не се повлиява от монотерапия с амлодипин.

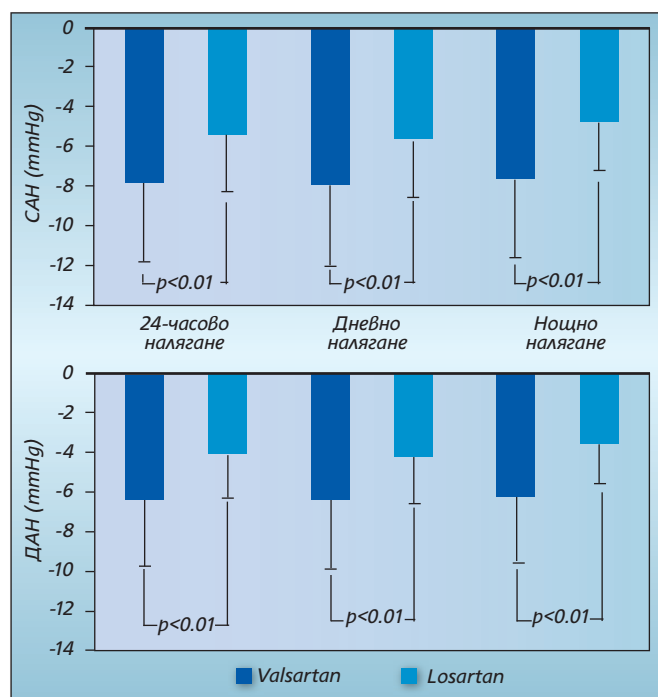
Проучването е проспективно, рандомизирано, отворено, слъпо, кръстосано.¹⁷ В проучването са включени пациенти на възраст от 35 до 75 години с диастолно артериално налягане (ДАН) между 99 и 110 mmHg в края на 2-седмичния изчистващ период. От проучването са изключени пациентите с ДАН ≥ 110 mmHg и систолно артериално налягане (САН) >200 mmHg, пациентите с вторична и малигна хипертония, захарен диабет тип 1 и 2, преживян миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент в предходните 6 месеца, сърдечна недостатъчност, клинично значима клапна болест на сърцето или аритмия, бъбречна или чернодробна недостатъчност, бременност или свръхчувствителност към медикаментите, използвани в проучването.

Според дизайна на проучването, след 2-седмичен изчистващ период, по време на който е преустановена всяка предходна терапия, пациентите, отговарящи на критериите за включване, са започнали терапия с амлодипин, 5 мг веднъж дневно, за 4-седмичен период. След този период към терапията на пациентите, чи-

ето ДАН е останало >90 mmHg и/или САН >140 mmHg), е добавен валсартан 160 мг или лосартан 100 мг за 4-седмичен период.

В края на всеки период (плацебо, монотерапия, комбинирана терапия) артериалното налягане е измервано в клинични условия и чрез неинвазивно амбулаторно мониториране. Клиничното артериално налягане е измерено с живачен сфигмоманометър при седнало положение на пациента, 24 часа след последния прием на медикамента. Три измервания са извършени през 3-минутен интервал след 10-минутен престой на пациента в седнало положение и клиничната стойност за артериалното налягане е калкулирана като средна от трите измервания. След всяко измерване на налягането е измервана и сърдечната честота. Амбулаторното мониториране на артериалното налягане се извършва за 24-часов период с помощта на клинично валидиран апарат, програмиран да измерва артериалното налягане на 15-минутни интервали.¹⁸ Записът започва сутрин, незабавно след клиничното измерване на артериалното налягане и приемането на медикамента. Чрез анализа на записа за всеки пациент са получени данни за САН, ДАН и сърдечната честота – 24-часови средни стойности, дневни стойности (7.00–23.00 часа), нощни стойности (23.00–7.00 часа) и средни почасови стойности. Индексът на плавност се калкулира чрез отношението на средната 24-часова стойност за артериалното налягане след прием на медикамента на съответното стандартно отклонение.^{19, 20}

Скринирани са 233 последователни амбулаторни пациенти с умерена хипертония. В края на изчистващия



Фиг. 1. Средни амбулаторни стойности за редуцията на САН и ДАН, индуцирана от добавката на валсартан или лосартан към амлодипин ($n = 166$)

период на критериите за включване са отговаряли 221 пациенти (106 мъже и 115 жени) на възраст 39–75 години и тези пациенти са преминали на терапия с амлодипин, 5 mg веднъж дневно, за 4-седмичен период.

При 185 пациенти монотерапията с амлодипин не е постигнала контрол на артериалното налягане (ДАН ≥ 90 mmHg и/или САН > 140 mmHg). Тези пациенти преминават в следващата фаза на проучването. Пациентите не се различават сигнификантно от тези 36 пациенти, които са постигнали прицелни стойности на артериалното налягане при монотерапията с амлодипин, с изключение на изходните нива на САН и ДАН, които са по-ниски при последните ($158.6 \pm 10.4 / 101.2 \pm 3.4$ mmHg vs $169.8 \pm 13.1 / 104.1 \pm 6.9$ mmHg при пациентите, които не са постигнали целевите стойности). След рандомизацията са отпаднали 19 пациенти. 166 пациенти са приключили проучването и посочените резултати се отнасят до тях.

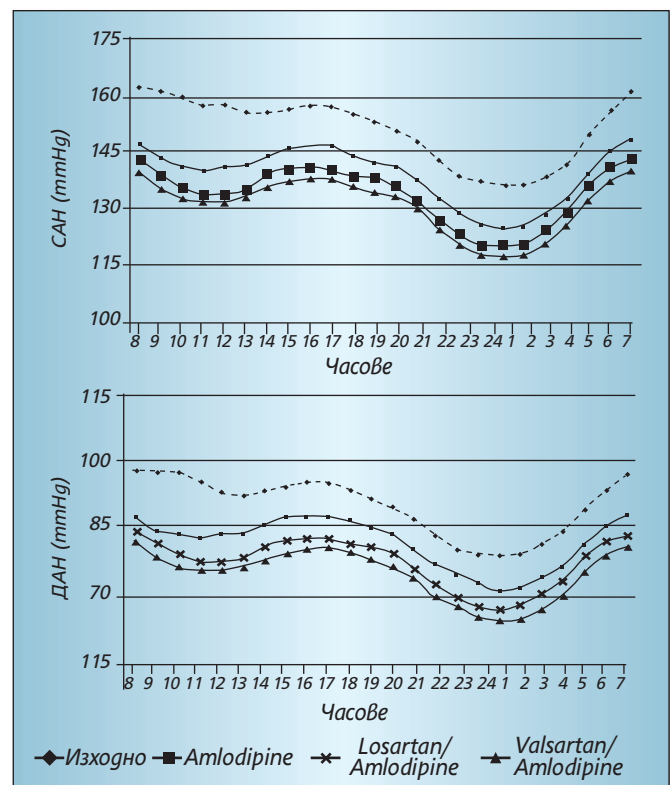
Амлодипин сигнификантно редуцира стойностите на артериалното налягане в сравнение с изходните стойности – средното понижение на 24-часовите, дневните и нощните стойности за САН/ДАН е съответно $-13.2 \pm 7.6 / -9.3 \pm 4.2$ mmHg, $-14.1 \pm 7.9 / -9.7 \pm 4.8$ mmHg и $-11.1 \pm 6.8 / -7.3 \pm 3.9$ mmHg ($P < 0.001$). Допълнително понижение на амбулаторното артериално налягане е наблюдавано в края на фазата на комбинирана терапия. Средното понижение на стойностите за САН/ДАН в групата на комбинирана терапия с валсартан/амлодипин е $-7.9 \pm 3.4 / -6.5 \pm 2.6$ mmHg за 24-часовото налягане, $-8.0 \pm 3.4 / -6.6 \pm 2.7$ mmHg за дневното и $-7.7 \pm 3.3 / -6.4 \pm 2.7$ за нощното налягане, а съответните стойности за групата на комбинирана терапия с лосартан/амлодипин са по-ниски – $-5.5 \pm 2.8 / -4.2 \pm 2.1$ mmHg за 24-часовото налягане, $-5.7 \pm 2.9 / -4.4 \pm 2.2$ mmHg за дневното и $-4.8 \pm 2.8 / -3.7 \pm 2.2$ mmHg за нощното налягане. Разликата между двете групи е статистически сигнификантна ($P < 0.01$) (фиг. 1).

Средните почасови стойности за САН и ДАН (фиг. 2) показват, че редукцията на артериалното налягане и в двете групи на комбинирана терапия е по-изразена в сравнение с групата на монотерапия с амлодипин, без негативно въздействие върху циркажния профил на артериалното налягане. Анализът на часовите промени на артериалното налягане показва също, че комбинацията валсартан/амлодипин води до по-изразена редукция на артериалното налягане в сравнение с комбинацията лосартан/амлодипин, особено нощем (фиг. 3). Отношението минимална/максимална стойност, изчислено в края на фазата на комбинирана терапия, надвишава прага от 0.5, което се приема за клинично благоприятно; то е сигнификантно по-високо в групата на валсартан/амлодипин в сравнение с групата на лосартан/амлодипин ($P < 0.05$ за САН и ДАН).

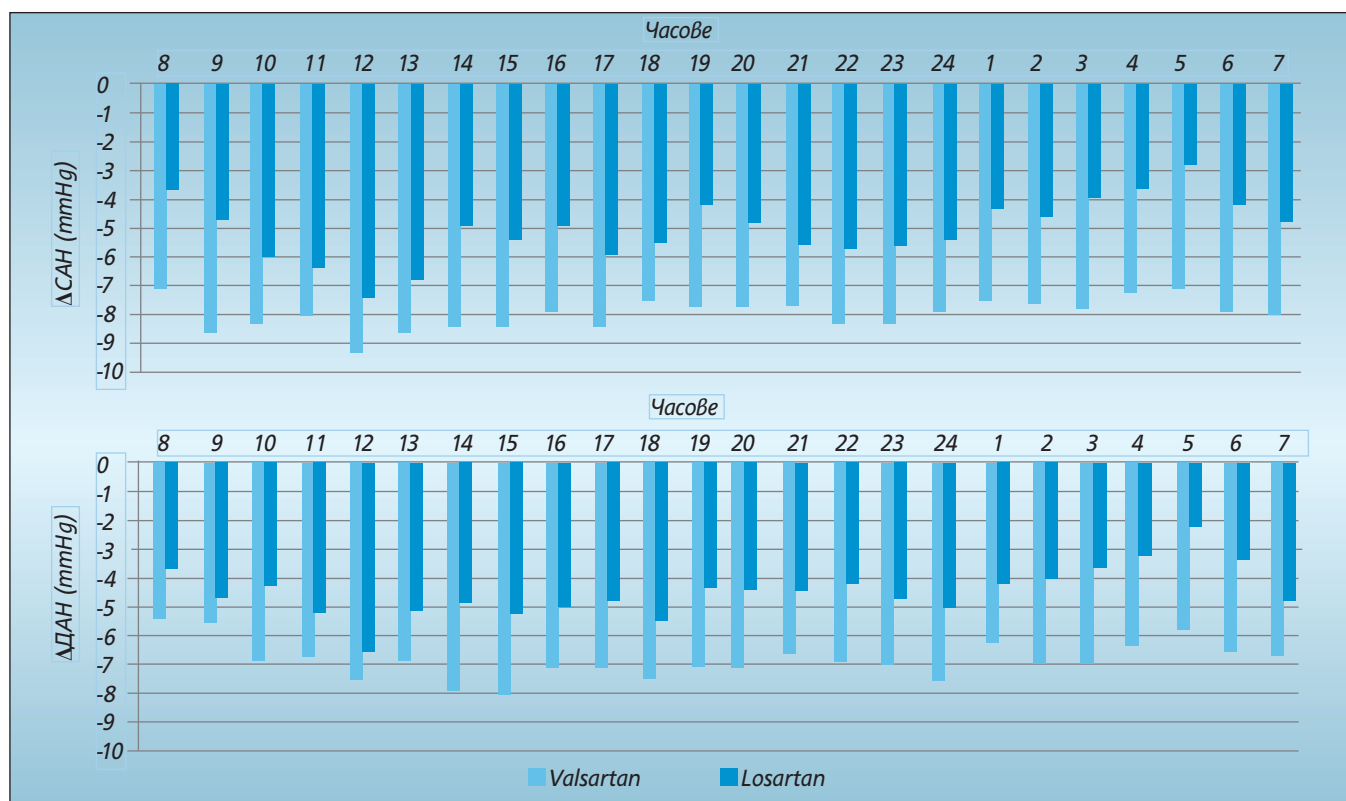
Данните от клиничните измервания на артериалното налягане показват сигнификантна редукция

на нивото на САН/ДАН при терапията с амлодипин в сравнение с изходните стойности; тази редукция е по-изразена след фазата на комбинираната терапия. В сравнение с монотерапията с амлодипин, промените в САН и ДАН са сигнификантно по-изразени в групата на комбинирана терапия с валсартан/амлодипин в сравнение с групата на терапия с лосартан/амлодипин. Честотата на страничните ефекти (9% в групата на лосартан/амлодипин и 8% в групата на валсартан/амлодипин) не се различава значително между двете групи, но е по-ниска и в двете групи на комбинирана терапия в сравнение с монотерапията с амлодипин (17%, $P < 0.05$). Най-чест нежелан ефект е отокът на глезените (5.9% в групата на лосартан/амлодипин, 5.4% с валсартан/амлодипин и 12.6% в групата на монотерапия с амлодипин), главоболие (съответно 2.1%, 2.6% и 3.6%), кожен еритем (съответно 0.5%, 0.5% и 0.9%) и констипация (съответно 0.5%, 0.5% и 0.4%). Не са наблюдавани сериозни нежелани ефекти.

Резултатите от това проучване показват, че комбинираната терапия с лосартан 100 mg/амлодипин 5 mg и валсартан 160 mg/амлодипин 5 mg осигурява клинично значим антихипертензивен ефект и има предимства пред монотерапията с амлодипин при пациенти с умерена хипертония. Тези резултати потвърждават данните от предходни проучвания, които показаха, че добавката на лосартан^{21, 22} или валсартан^{23, 24} към терапията с амлодипин подобрява клиничната му ефективност.



Фиг. 2. 24-часови стойности за редукцията на САН и ДАН след монотерапия (4 седмици) и след добавката на валсартан или лосартан към амлодипин (8 седмици) ($n = 166$)



Фиг. 3. Средни разлики между почасовите стойности за САН и ДАН след 4-седмична терапия с лосартан или валсартан в добавка към амлодипин (n=166)

Понижението на артериалното налягане, дължащо се на добавянето на валсартан към амлодипин, е сигнификантно по-изразено в сравнение с добавянето на лосартан към монотерапията с амлодипин. Това се отнася и за 24-часовите, дневните и нощните стойности на САН и ДАН.

Тази разлика в ефективността вероятно се дължи на различните фармакологични ефекти на отделните представители на класа ангиотензин-рецепторни блокери поради различията в химичната им структура и на различните им фармакокинетични профили. Лосартан е имидазолово производно с бифенилтетразолова странична верига, а валсартан – тетразол-бифенил-валиното производно и притежава само една хетероциклическа структура. Валсартан е активна субстанция, докато лосартан се превръща в активен метаболит. Лосартан се метаболизира, а валсартан се екскретира непроменен.²⁵ Кривата доза/отговор, показваща промяната на артериалното налягане в резултат от екзогенно въведен ангиотензин II, показва изместване надясно само на 4 час след приема на лосартан, докато при предходен прием на валсартан кривата показва сигнификантно изместване надясно на 4 и 24 час след приема на медикамента.²⁶

Не са установени фармакокинетични взаимодействия при едновременен прием на амлодипин и валсартан.²¹ Няма данни за фармакокинетични взаимодействия между лосартан и амлодипин.

Данните от клиничните измервания на артериалното налягане потвърдиха, че антихипертензивният ефект на комбинацията валсартан/амлодипин превъзхожда ефекта на комбинацията лосартан/амлодипин и че разликата (-2.5 mmHg за САН и -2 mmHg за ДАН) се дължи на по-добрия адитивен ефект на валсартан в сравнение с лосартан.

Поради зависимостта между нивото на артериалното налягане и сърдечно-съдовия риск, понижението на артериалното налягане е свързано с подобрене на изхода при широк кръг пациенти.^{27, 28} Следователно, от клинична гледна точка дори умерено понижение на артериалното налягане може да редуцира сигнификантно свързаната с хипертонията заболеваемост и смъртност, особено при пациенти с висок риск. Така например в проучването VALUE²⁹ привидно малки промени в нивото на артериалното налягане между пациентите на терапия с амлодипин и валсартан водят до сигнификантна разлика в изхода при пациенти с хипертония и висок сърдечно-съдов риск.

При оценка на хипотензивното действие след 24 часа, отношението минимална/максимална стойност за САН и ДАН в двете групи на комбинирана терапия удовлетворява критериите на Администрацията по храните и лекарствата на САЩ (отношение минимална/максимална стойност >50%); отношението обаче е по-голямо за валсартан/амлодипин в сравнение с лосартан/амлодипин. Индексът на плавност, който предоставя информация

за хомогенността на антихипертензивния ефект,^{19, 20} също показва сигнификантно по-високи стойности за САН и ДАН за комбинацията валсартан/амлодипин. По-високото отношение минимална/максимална стойност и по-високият индекс на плавност отразяват по-слабата вариация в нивото на артериалното налягане, която има независим ефект върху прогнозата.³⁰

Комбинациите лосартан/амлодипин и валсартан/амлодипин са добре поносими, имат съпоставима честота на нежеланите ефекти и тя е по-ниска от тази за монотерапията с амлодипин. Повечето странични ефекти са леки до умерено изразени. Тези резултати потвърждават данните от предходни проучвания за поносимостта на ангиотензин-рецепторните блокери в монотерапия и в комбинирана терапия с калциеви антагонисти.

Независимо от ограниченията на това проучване (отворен дизайн и относително кратка продължителност на терапевтичния период), резултатите показват, че добавката на валсартан 160 mg към терапията с амлодипин 5 mg води до сигнификантно понижение на амбулаторното и клиничното артериално налягане в сравнение с добавката на лосартан 100 mg към терапията с амлодипин в същата доза. Предполага се, че тази разлика се дължи на различните фармакодинамични профили на двата ангиотензин-рецепторни блокери. Тези резултати показват, че – поне при приложението на амлодипин в ниска доза – комбинацията с валсартан може да предложи предимства по отношение на подобрене на отговора на артериалното налягане към терапията, което е от клинично значение при пациенти с хипертония и висок риск.

Книгопис

1. 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; 289:2560–2572.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003; 21:1011–1053.
3. Turnbull E. Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527–1535.
4. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until March 1, 2003. *J Hypertens.* 2003; 21:1055–1076.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al; for the HOT study group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351:1755–1762.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703–713.
7. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342:145–153.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.
9. Moser M, Black HR. The role of combination therapy in the treatment of hypertension. *Am J Hypertens.* 1998; 11:735–785.
10. Sica DA. Rationale for fixed dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs* 2002; 62:443–462.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al; for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 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; 25:1105–1187. Erratum in: *J Hypertens.* 2007; 25:1749.
12. Kjeldsen SE, Akins TA, de la Sierra A, et al. Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. *Therapy* 2007; 4:31–40.
13. Dagenais NJ, Jamali F. Protective effects of angiotensin II interruption: evidence for antiinflammatory actions. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1213–1229.
14. Bakris GL. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(1 Suppl 1):27–32.
15. Fogari R, Zoppi A, Derosa G, et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2007; 21:220–224.
16. Philipp T, Smith TR, Glazer R, et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther.* 2007; 29:563–580.
17. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Blood Press.* 1992; 1:113–119.

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