

Базовая терапия блокатором рецепторов ангиотензина II и доказательная база валсартана в определении границ ее применения

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина

Адрес для переписки: Сергей Руджеревич Гиляревский, sgilarevsky@rambler.ru

Формирование потребности в использовании систематизированных доказательных данных при определении оптимальной тактики становится необходимым условием эффективного и безопасного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

По мере накопления доказательной информации отношение к полученным несколько лет назад данным об эффективности или неэффективности какого-либо препарата может меняться.

Появление новой доказательной информации позволяет иначе взглянуть на полученные ранее результаты клинических исследований – либо повысить их значимость, либо уменьшить.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ангиотензинпревращающий фермент, блокатор рецепторов ангиотензина II, валсартан

Место любого лекарственного средства, влияющего на ренин-ангиотензиновую систему, в профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и лечении пациентов с артериальной гипертонией (АГ), а также хронической сердечной недостаточностью (ХСН) определяется его «доказательной историей». Следует отметить, что поиск места блокато-

ров рецепторов ангиотензина II (АТII) в лечении и профилактике ССЗ был не таким простым, как представлялось вначале. В любом случае имеющиеся на сегодняшний день данные о клинических эффектах блокаторов рецепторов АТII получены при проведении более или менее крупных хорошо организованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) валсартана.

Валсартан является мощным не-пептидным производным тетразола и селективно подавляет активность рецепторов АТII [1]. Валсартан относится к липофильным лекарственным средствам, растворим в нейтральной среде, характеризуется низкой проницаемостью и высокой растворимостью. Препарат быстро абсорбируется при пероральном применении, имеет ограниченный объем распределения, интенсивно связывается с белками крови. Он существенно не метаболизируется и в основном выводится через почки.

В ходе РКИ валсартана предполагалось получить ответы на следующие вопросы:

- как влияет добавление блокатора рецепторов АТII валсартана к стандартной терапии на частоту развития неблагоприятных исходов в отдаленные сроки наблюдения (исследование ValHeFT, 2001 г. [2]);
- насколько эффективна монотерапия блокатором рецепторов АТII валсартаном по сравнению с монотерапией ингибитором ангиотензинпревращающего

фермента (АПФ) каптоприлом, а также комбинированная терапия этими препаратами при остром инфаркте миокарда (ИМ), осложненном сердечной недостаточностью (СН) и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (исследование VALLIANT [3]);

- насколько применение блокатора рецепторов АП II валсартана эффективнее, чем использование дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина, в снижении риска развития ССЗ, а также смертности от этих заболеваний (исследование VALUE, 2004 г. [4]);
- способствует ли добавление блокатора рецепторов АП II валсартана к стандартной терапии снижению частоты развития рецидива фибрилляции предсердий (ФП) у больных с ФП в анамнезе (GISSI-AF, 2009 г. [5]);
- приводит ли прием блокатора рецепторов АП II валсартана в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни к снижению риска развития сахарного диабета (СД) и осложнений ССЗ у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТТ) и установленным диагнозом ССЗ или факторами риска (ФР) развития ССЗ (исследование NAVIGATOR, 2010 г. [6])?

Остановимся на этих этапах «доказательной истории» валсартана, свидетельствующей о его эффективности и определяющей его место в лечении и профилактике осложнений ССЗ.

Исследования ValHeFT, VALLIANT, VALUE, GISSI-AF, NAVIGATOR

Влияние добавления валсартана к стандартной терапии на частоту развития неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в отдаленные сроки наблюдения. Цель международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования ValHeFT [2] состояла в проверке гипотезы о том, что прием блокатора рецепторов АП II валсартана в до-

полнение к стандартной терапии, оптимальной по мнению лечащего врача, приводит к дальнейшему снижению частоты развития осложнений и смертности пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (менее 40%). Средняя продолжительность наблюдения за больными составила 23 месяца.

В исследовании участвовали 5010 пациентов обоего пола в возрасте 18 лет и старше с ХСН, у которых в течение не менее трех месяцев до включения в исследование в анамнезе были указания на СН и выявлялись клинические признаки СН. ХСН должна была относиться к II, III или IV функциональному классу (ФК) NYHA, а состояние больных – быть стабильным.

Участников исследования распределили на две группы – группу валсартана (n = 2511) и группу плацебо (n = 2499). Начальная доза валсартана или плацебо составляла 40 мг два раза в сутки. Впоследствии дозу удваивали каждые две недели до достижения дозы 160 мг два раза в сутки.

Эффективность терапии оценивали по основным показателям – общей смертности и комбинированному показателю общей смертности и частоты развития осложнений, которые включали остановку кровообращения с успешной реанимацией, госпитализацию по поводу утяжеления СН или внутривенное введение препаратов с положительным инотропным действием либо вазодилататоров в течение четырех часов в отсутствие госпитализации.

Согласно результатам исследования ValHeFT, средняя доза исследуемого препарата в группе валсартана составила 254 мг, в группе плацебо – 283 мг. Различия в общей смертности не достигли статистической значимости. Комбинированный показатель заболеваемости и смертности статистически значимо снизился на 13,2% в группе валсартана по сравнению с группой плацебо: неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель,

отмечались у 28,8 и 32,1% больных соответственно (относительный риск (ОР) 0,87; 97,5%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,77–0,97; снижение ОР 13,2%; снижение абсолютного риска 3,3%; ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) – 33; p = 0,009). Как правило, это было обусловлено снижением частоты госпитализаций по поводу утяжеления СН, которая в группе валсартана достигла 18,2%, а в группе плацебо – 13,8% (p < 0,001). Кроме того, применение валсартана по сравнению с использованием плацебо приводило к статистически значимому снижению ФК NYHA, увеличению ФВЛЖ, уменьшению выраженности симптомов СН и улучшению качества жизни (p < 0,01). Результаты вторичного анализа основного комбинированного показателя в подгруппах в зависимости от базовой терапии ингибитором АПФ и/или бета-блокатором свидетельствовали об эффективности валсартана у больных, не применявших препараты этих классов или использовавших препарат, относившийся лишь к одному из этих классов, но об ухудшении прогноза при использовании валсартана на фоне сочетанного приема ингибитора АПФ и бета-блокатора. Побочные эффекты, при которых требовалась отмена препарата, в группе валсартана и группе плацебо в целом отмечались у 9,9 и 7,2% больных соответственно (p < 0,001): головокружение – у 1,6 и 0,4% (p < 0,001), артериальная гипотония – у 1,3 и 0,8% (p = 0,124), нарушение функции почек – у 1,1 и 0,2% пациентов соответственно (p < 0,001).

Таким образом, результаты исследования ValHeFT продемонстрировали, что по сравнению с плацебо добавление валсартана к стандартной терапии у больных ХСН приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя общей смертности и частоты развития осложнений, а также к уменьшению выраженности клинических симптомов СН. Однако результаты ретроспективного анализа

свидетельствовали об увеличении смертности и частоты развития осложнений при добавлении валсартана к сочетанной базовой терапии ингибитором АПФ и бета-блокатором.

Эффективность монотерапии валсартаном по сравнению с монотерапией каптоприлом, комбинированной терапией этими препаратами при остром инфаркте миокарда, осложнившимся сердечной недостаточностью и/или систолической дисфункцией левого желудочка. В ходе международного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования VALLIANT [3] сравнивали эффективность монотерапии валсартаном, ингибитором АПФ каптоприлом, а также комбинированной терапии этими препаратами при остром ИМ, осложнившимся СН и/или систолической дисфункцией ЛЖ.

В исследование были включены 14 808 пациентов в возрасте 18 лет и старше с острым ИМ, который возник в течение предшествующих 0,5–10 суток и сопровождался клиническими или рентгенологическими признаками СН, а также признаками дисфункции ЛЖ (ФВЛЖ 35% и более – по данным эхокардиографии или контрастной ангиографии и 40% и более – по данным радиоизотопной вентрикулографии). На момент рандомизации уровень систолического артериального давления (АД) должен был быть выше 100 мм рт. ст., а концентрация креатинина в крови – менее 221 мкмоль/л. Допускался прием большими ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов АТII в течение предшествующих 12 часов.

В ходе исследования больные получали валсартан (начальная доза 20 мг/сут; n = 4909), каптоприл (начальная доза 6,25 мг/сут; n = 4909) или оба препарата (в тех же начальных дозах; n = 4885). Дозы препаратов постепенно увеличивали в четыре этапа. За время начальной госпитализации стремились достичь целевых доз, предусмотренных третьим

этапом (валсартан 80 мг два раза в сутки; каптоприл 25 мг три раза в сутки; при комбинированной терапии валсартан 40 мг два раза в сутки и каптоприл 25 мг три раза в сутки). Во время посещения врача через три месяца после рандомизации по возможности осуществляли четвертый этап повышения доз (валсартан 160 мг два раза в сутки, каптоприл 50 мг три раза в сутки; при комбинированной терапии валсартан 80 мг два раза в сутки и каптоприл 50 мг три раза в сутки). В зависимости от клинического состояния больных исследователи могли по своему усмотрению увеличивать или уменьшать дозу исследуемых препаратов.

Эффективность терапии оценивали по основному показателю общей смертности, а также дополнительному комбинированному показателю смертности от осложнений ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. Кроме того, оценивали частоту развития побочных эффектов.

За время наблюдения в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла умерли 19,9, 19,3 и 19,5% больных соответственно (при сравнении групп валсартана и каптоприла отношение риска смерти составило 1 при 97,5% ДИ 0,90–1,11; p = 0,98, а при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла – 0,98 при 97,5% ДИ 0,89–1,09; p = 0,73). При анализе кривых Каплана – Мейера было установлено, что через год смертность в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла достигла 12,5, 12,3 и 13,3% соответственно.

Между группами не выявлено также различий по комбинированному показателю смертности от ССЗ, частоты развития повторного ИМ и частоты госпитализаций по поводу СН. При проведении заранее запланированного анализа в подгруппах существовали различия также отсутствовали (не выявлено повышения смертности от ССЗ или комбинированного показателя неблаго-

приятных клинических исходов при сочетанном использовании валсартана и каптоприла на фоне терапии бета-блокаторами).

При проведении дополнительного ретроспективного анализа частоты госпитализаций по поводу повторного ИМ или СН установлено, что в группе валсартана у 919 (18,7%) больных зафиксировано в общей сложности 1447 таких госпитализаций, в группе комбинированной терапии у 834 (17,1%) больных – 1297 госпитализаций, а в группе каптоприла у 945 (19,3%) – 1437 госпитализаций (p = 0,50 при сравнении доли больных и p = 0,51 при сравнении числа госпитализаций в группах валсартана и каптоприла; p = 0,005 при сравнении доли больных и p = 0,007 при сравнении числа госпитализаций в группе комбинированной терапии и группе каптоприла).

Поскольку эффективность валсартана (в виде монотерапии или в сочетании с каптоприлом) не превысила таковую монотерапии каптоприлом, был проведен заранее предусмотренный анализ данных, направленный на выявление равной эффективности исследуемых препаратов. Установлено, что применение валсартана снижало смертность не менее эффективно, чем использование каптоприла (p = 0,004 при анализе данных в зависимости от предписанного лечения и p = 0,002 при анализе данных в зависимости от реально полученного лечения).

Переносимость валсартана была очень хорошей. Доля больных, которые через год не принимали исследуемые препараты, в группах валсартана, комбинированной терапии и каптоприла составила 13,3, 19 и 16,8% соответственно (p = 0,07 при сравнении групп валсартана и каптоприла, p = 0,007 при сравнении группы комбинированной терапии с группой каптоприла). У пациентов, которые спустя год продолжали принимать исследуемые препараты, их средние дозы оказались следующими: валсартан в виде монотерапии – 247 ± 105 мг/сут, валсартан

в сочетании с каптоприлом – 116 ± 53 и 107 ± 53 мг/сут соответственно, каптоприл в виде монотерапии – 117 ± 49 мг/сут.

Хотя различия между группами по частоте развития побочных эффектов не достигли уровня статистической значимости, чаще побочные эффекты отмечались в группе комбинированной терапии, реже – в группе валсартана. Как показали результаты исследования VALLIANT, при остром ИМ, осложнившимся СН, систолической дисфункцией ЛЖ или их сочетанием, применение валсартана и каптоприла одинаково эффективно. Комбинированная терапия этими препаратами не увеличивала выживаемость и, как правило, сопровождалась развитием побочных эффектов.

Сравнение эффективности валсартана с таковой дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в снижении риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от этих заболеваний. Целью международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования VALUE [4] стала проверка гипотезы о том, что при достижении одинакового уровня АД длительное применение валсартана по сравнению с амлодипином эффективнее снижает частоту развития заболеваний сердца и смертность от них. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года.

В исследование были включены 15 313 больных в возрасте 50 лет и старше с леченой или нелеченой АГ, а также с заранее определенными ФР развития ССЗ или подтвержденными ССЗ. Критериями исключения стали стеноз почечных артерий, беременность, острый ИМ, выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА) или коронарного шунтирования в течение предшествующих трех месяцев, клинически значимые клапанные пороки сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в течение предшествующих трех месяцев,

тяжелое заболевание печени, выраженная хроническая почечная недостаточность, застойная СН с необходимостью применения ингибиторов АПФ, применение бета-блокаторов по поводу сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и АГ.

На первом этапе терапии больные принимали либо валсартан (80 мг один раз в сутки), либо амлодипин (5 мг один раз в сутки). Через четыре недели в зависимости от уровня АД доза валсартана повышалась до 160 мг один раз в сутки, амлодипина – до 10 мг один раз в сутки. На третьем и четвертом этапах терапии у всех больных был предусмотрен дополнительный прием гидрохлортиазида (12,5 и 25 мг/сут соответственно). На пятом этапе по усмотрению врача допускалось дополнительное применение гипотензивных препаратов (кроме ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, блокаторов рецепторов АТII и диуретиков, за исключением гидрохлортиазида). Единственным допустимым отклонением от этого протокола считалось применение петлевых диуретиков при нарушении функции почек или застойной СН. Цель гипотензивной терапии состояла в достижении АД менее 140/90 мм рт. ст.

Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода (несмертельный ИМ, необходимость выполнения неотложных вмешательств для предотвращения развития ИМ, госпитализация по поводу СН, внезапная смерть от осложнений заболеваний сердца, смертельный ИМ, смерть во время выполнения ЧВКА или коронарного шунтирования либо после него, смерть от СН или смерть, связанная с подтвержденным при аутопсии ИМ), а также дополнительных показателей частоты развития смертельного и несмертельного ИМ, смертельной и несмертельной СН, смертельного и несмертельного инсульта, новых случаев СД. Кроме того, до конца исследо-

вания у всех больных регулярно определяли уровень АД в положении сидя.

В обеих группах средний период применения изучаемого препарата составил $3,6 \pm 1,7$ года. Медиана суточной дозы валсартана – 151,7 мг (при межквартильном диапазоне (МКД) 83,2–158,5 мг), амлодипина – 8,5 мг (МКД 5–9,9 мг).

В конце исследования в группах валсартана и амлодипина систолическое АД снизилось на 15,2 и 17,3 мм рт. ст., диастолическое АД – на 8,2 и 9,9 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). Целевой уровень систолического АД (менее 140 мм рт. ст.) в группах валсартана и амлодипина был достигнут у 58 и 64% больных, целевой уровень диастолического АД (менее 90 мм рт. ст.) – у 88 и 92%, целевой уровень систолического и диастолического АД (менее 140/90 мм рт. ст.) – у 56 и 62% пациентов соответственно. В группе валсартана по сравнению с группой амлодипина уровень как систолического, так и диастолического АД был выше на протяжении всего исследования. Разница в уровнях систолического/диастолического АД через один, два, три, четыре, шесть и 12 месяцев составила 4/2,1, 4,3/2,5, 3/2, 2,4/1,7, 2,1/1,6 и 2/1,5 мм рт. ст. соответственно, а затем до конца исследования стабилизировалась на уровне 1,5/1,3 мм рт. ст.

При анализе кривых Каплана – Мейера между группами валсартана и амлодипина не выявлено статистически значимых различий в основном комбинированном показателе неблагоприятных клинических исходов – 10,6 и 10,4% соответственно (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15; $p = 0,49$). Однако по сравнению с амлодипином на фоне применения валсартана отмечались более высокая частота развития смертельного и несмертельного ИМ (на 19%) – 4,8 и 4,1% больных соответственно (ОР 1,19; 95% ДИ 1,02–1,38; $p = 0,02$) и статистически значимое снижение частоты развития новых случаев СД – 13,1 и 16,4% соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86; $p < 0,0001$). Кроме того,

в группе валсартана по сравнению с группой амлодипина отмечены статистически незначимое повышение частоты развития смертельного и несмертельного инсульта (ОР 1,15; 95% ДИ 0,98–1,35; $p = 0,08$) и статистически незначимое снижение частоты развития СН (ОР 0,89; 95% ДИ 0,77–1,03; $p = 0,12$). Статистически значимых различий в общей смертности и смертности от заболеваний сердца между группами не выявлено.

Следует отметить, что при анализе кривых Каплана – Мейера в течение первых шести месяцев терапии отмечалось преимущество амлодипина по сравнению с валсартаном по всем показателям. В этот период различие между группами по уровню АД было максимальным – 2,1 и 2 мм рт. ст. соответственно.

В целом оба препарата хорошо переносились больными. В группе амлодипина чаще, чем в группе валсартана, наблюдались такие побочные эффекты, как периферические отеки (32,9 и 14,9% соответственно; $p < 0,0001$), гипокалиемия (6,2 и 3,5%; $p < 0,0001$), отеки другой локализации (6,1 и 3,2% соответственно; $p < 0,0001$). В группе валсартана по сравнению с группой амлодипина чаще отмечались головокружение (16,5 и 14,3% соответственно; $p < 0,0001$), головная боль (14,4 и 12,5%; $p < 0,0001$), повышенная утомляемость (9,7 и 8,9%; $p = 0,075$), диарея (8,8 и 6,8%; $p < 0,0001$), стенокардия (4,4 и 3,1%; $p < 0,0001$), в том числе тяжелая (4,4 и 3,1% соответственно; $p < 0,0001$).

Таким образом, результаты исследования VALUE показали, что при сравнении эффективности длительного применения валсартана или амлодипина у больных с АГ и высоким риском развития ССЗ не выявлено статистически значимых различий в комбинированном показателе частоты развития неблагоприятных клинических исходов. Гипотензивный эффект, особенно начальный, оказался более выраженным на фоне приема амлодипина. Этим могут быть обусловлены некоторые различия в частоте

развития отдельных клинических исходов. Полученные данные еще раз подчеркнули важность быстрого достижения желаемого уровня АД при высоком риске развития ССЗ.

Влияние добавления валсартана к стандартной терапии на частоту развития рецидива фибрилляции предсердий у больных с фибрилляцией предсердий в анамнезе. В ходе проспективного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования GISSI-AF [5] проверяли гипотезу о том, что добавление валсартана к стандартной терапии приводит к снижению частоты развития рецидива ФП у больных с ФП в анамнезе. Продолжительность наблюдения за больными составила 12 месяцев.

В исследовании участвовали пациенты обоего пола в возрасте 40 лет и старше при наличии в анамнезе двух и более эпизодов ФП с клиническими проявлениями, которые были подтверждены с помощью электрокардиограммы (ЭКГ) в течение предшествующих шести месяцев или при успешно выполненной по поводу ФП кардиоверсии (электрической или фармакологической) в период между 14-ми сутками и 48 часами до рандомизации. Для включения в исследование у больных в течение не менее двух суток до рандомизации должен был сохраняться синусовый ритм (СР). Кроме того, пациенты должны были удовлетворять хотя бы одному из следующих критериев: наличие СН или подтвержденной дисфункции ЛЖ в анамнезе (ФВЛЖ менее 40%), наличие в анамнезе АГ в течение не менее шести месяцев как при наличии гипертрофии ЛЖ, так и в ее отсутствие, СД 2-го типа, наличие в анамнезе перенесенного инсульта или заболевания периферических артерий, наличие в анамнезе ИБС, ФП в отсутствие осложненной ССЗ, но при дилатации левого предсердия. Критерии исключения: наличие других показаний к применению блокаторов рецепторов АТII, проти-

вопоказания к их применению, острый инфаркт миокарда, выполненная операция коронарного шунтирования и ЧВКА в течение предшествующих шести месяцев, клинически значимый клапанный порок сердца, нарушение функции щитовидной железы, планируемые катетерная абляция или имплантация электрокардиостимулятора или дефибриллятора. У всех больных должен был применяться стабильный режим терапии по поводу ФП и любого сопутствующего ССЗ в течение не менее одного месяца до включения в исследование. Допускалось продолжение использования ранее применявшихся по этому поводу лекарственных средств (включая ингибиторы АПФ, амиодарон и бета-блокаторы).

Пациентов распределили в группу валсартана и группу плацебо. Исследуемый препарат в начальной дозе 80 мг/сут принимали в течение двух недель, затем дозу увеличивали до 160 мг/сут. При посещении исследовательского центра через четыре недели после рандомизации дозу увеличивали до 320 мг/сут, после чего она уже не менялась до окончания исследования – спустя 52 недели после рандомизации. Доза исследуемого препарата должна была увеличиваться у всех больных, кроме тех, у которых уровень АД был менее 110/65 мм рт. ст. или развивались симптомы артериальной гипотонии. При непереносимости исследуемого препарата в дозе 160 мг/сут дозу уменьшали до 80 мг/сут, а затем пытались снова увеличить ее. Если в течение двух месяцев после включения в исследование больной не переносил исследуемый препарат в дозе не менее 160 мг/сут, прием препарата прекращали.

Эффективность терапии оценивали с помощью основных показателей – времени до развития первого рецидива ФП, доли больных, у которых в течение года развивалось более одного пароксизма ФП, а также дополнительных показателей, таких как общее число эпизодов ФП на одного больного, частота госпита-

лизаций по любой причине и по поводу осложнений ССЗ, комбинированный показатель общей смертности и частоты развития тромбоэмболических осложнений, число больных, у которых при каждом посещении исследовательского центра регистрировался СР, продолжительность первого рецидива ФП и частота ритма желудочков во время такого рецидива, показатели безопасности.

В исследовании участвовали 1442 пациента: 772 составили группу валсартана, 720 – группу плацебо. Группы статистически значимо не различались по исходным характеристикам, за исключением более высокой распространенности ИБС и заболевания периферических артерий в группе валсартана по сравнению с группой плацебо. В целом АГ, СД, СН и/или дисфункция ЛЖ в анамнезе отмечались у 85,4, 14,6 и 7,9% больных соответственно. В момент рандомизации амиодарон, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы и антикоагулянты применяли 34,7, 5, 30,2 и 56,5% больных соответственно.

Через четыре недели после рандомизации целевая доза исследуемого препарата 320 мг/сут была достигнута у 83,1% пациентов из группы валсартана и у 85,2% больных из группы плацебо. До конца исследования частота применения такой дозы была сходной в обеих группах. Вследствие непереносимости препарата в дозе 160 мг прекратили его прием только по пять больных из каждой группы.

По данным оценки, проведенной с помощью метода наименьших квадратов, через восемь недель уровень систолического АД в группе валсартана снизился на $3,91 \pm 0,60$ мм рт. ст., в группе плацебо – на $1,07 \pm 0,60$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Снижение уровня систолического АД в конце исследования достигло $4,13 \pm 0,63$ мм рт. ст. в группе валсартана и $1,96 \pm 0,62$ мм рт. ст. в группе плацебо ($p = 0,01$). Частота сердечных сокращений не изменилась как через восемь недель тера-

пии, так и в конце исследования. В целом медиана продолжительности наблюдения достигла 365 дней (МКД 359–372 дня). Анализ выживаемости включал данные обо всех больных, а анализ частоты развития первого рецидива ФП – о 95,5% пациентов. Более 80% записей ЭКГ были переданы по телефону.

Через год наблюдения рецидив ФП развился у 51,4% пациентов из группы валсартана и у 52,1% больных из группы плацебо (ОР 0,98; 96% ДИ 0,85–1,14; $p = 0,83$). После учета всех исходных характеристик стандартизованное отношение риска существенно не изменилось – 0,97 (96% ДИ 0,83–1,14; $p = 0,73$). В целом медиана продолжительности периода между рандомизацией и первым рецидивом ФП достигла 295 дней в группе валсартана и 271 день в группе плацебо. В группе валсартана и группе плацебо более одного эпизода ФП отмечалось у 26,9 и 27,9% больных соответственно (отношение шансов (ОШ) 0,95; 99% ДИ 0,70–1,29; $p = 0,66$). После учета всех исходных характеристик различие между группами по этому показателю также не достигало статистической значимости (ОШ 0,89; 99% ДИ 0,64–1,23; $p = 0,34$).

Результаты анализа данных о 1255 пациентах, у которых через 15 дней после включения в исследование сохранялся СР, также свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группой валсартана и группой плацебо по частоте развития рецидива ФП – 47,7 и 48,4% больных соответственно (ОР 0,96; 96% ДИ 0,81–1,13; $p = 0,59$). Аналогичные результаты были получены при проведении вторичного анализа данных о 1254 больных, у которых СР сохранялся через восемь недель после рандомизации, то есть к моменту предполагаемого достижения целевой дозы валсартана. Результаты свидетельствовали о развитии рецидива ФП у 42,7% пациентов из группы валсартана и у 44% больных из группы плацебо (ОР 0,96; 96% ДИ 0,80–1,14; $p = 0,62$). Не отме-

чалось статистически значимых различий между группами ни по одному из дополнительных показателей, за исключением частоты развития тромбоэмболических осложнений, которые в группе валсартана и группе плацебо развивались у десяти и двух больных соответственно (ОР 5,06; 95% ДИ 1,11–23,11; $p = 0,04$). Результаты анализа, выполненного с учетом всех развившихся эпизодов ФП, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между группами по показателю числа любых рецидивов ФП на одного больного.

В ходе запланированного анализа в подгруппах отношения рисков для показателя частоты развития ФП во всех случаях оказались сходными. Тенденция к снижению частоты развития рецидива ФП при использовании валсартана по сравнению с плацебо отмечалась лишь в подгруппе больных ($n = 114$) с признаками СН или дисфункцией ЛЖ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,48–1,35; $p = 0,41$).

В группе валсартана досрочно прекратили прием исследуемых препаратов 14,8% пациентов. В группе плацебо этот показатель составил 10,6% ($p = 0,02$). Причем развитие побочных эффектов стало причиной прекращения приема исследуемого препарата в группе валсартана и группе плацебо у 26 и 12 больных соответственно. Тяжелые побочные эффекты развивались у двух пациентов из группы валсартана (у одного – тяжелая артериальная гипотония, у другого – нарушение функции почек в сочетании с гиперкалиемией). Таким образом, применение валсартана по сравнению с использованием плацебо не сопровождалось снижением частоты развития рецидива ФП.

Эффективность применения валсартана в дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни в снижении риска развития сахарного диабета и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и установленным диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний или факторами

риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Целью международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования NAVIGATOR [6], выполненного с использованием факторного протокола 2×2 , была проверка гипотезы о том, что прием натеглинида – гипогликемического препарата, относящегося к классу меглитинида, или блокатора рецепторов АТII валсартана в дополнении к мероприятиям по изменению образа жизни приводит к снижению риска развития СД и осложнений ССЗ у лиц с НТГ и установленным диагнозом ССЗ или ФР развития ССЗ. Медиана продолжительности наблюдения составила пять лет для оценки частоты развития СД и шесть с половиной лет – для оценки выживаемости. Отметим, что в данной статье представлены результаты исследования, посвященные оценке эффективности применения валсартана. В исследование были включены 9306 больных с НТГ и концентрацией глюкозы в крови натощак $\geq 5,3$ ммоль/л, но менее 7 ммоль/л, а также имеющие хотя бы один ФР развития ССЗ (у лиц 55 лет и старше) или ранее установленный диагноз ССЗ (у лиц 50 лет и старше). В ходе предварительного обследования для решения вопроса о включении в исследование выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с оценкой концентрации глюкозы в крови через два часа после приема 75 г глюкозы. НТГ диагностировали при увеличении уровня глюкозы в крови через два часа после ПТТГ не менее чем до 7,8 ммоль/л, но менее 11,1 ммоль/л. В соответствии с факторным протоколом 2×2 больных распределили в группы валсартана или плацебо, а также натеглинида или плацебо. Валсартан применяли в начальной дозе 80 мг один раз в сутки, а через две недели дозу увеличивали до 160 мг один раз в сутки. Допускалось уменьшение дозы исследуемого препарата или временное прекращение приема из-за развития побочных эффек-

тов либо по другим клиническим показаниям.

У всех участников исследования должны были применяться вмешательства, перечисленные в специально разработанной для данного исследования программе по изменению образа жизни в целях снижения риска развития СД. После завершения периода подбора доз больные посещали исследовательский центр один раз в шесть месяцев. Концентрацию глюкозы в крови натощак измеряли каждые шесть месяцев в течение первых трех лет наблюдения, а затем один раз в год. ПТТГ выполняли один раз в год. В день обследования пациенты принимали утреннюю дозу исследуемого препарата после выполнения анализа для оценки уровня глюкозы в крови. Вначале предполагалось оценивать эффективность терапии по двум главным показателям:

- 1) частота развития СД;
- 2) расширенный комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу СН, выполнение реваскуляризации в области поражения артерий или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии.

В ходе исследования был добавлен еще один показатель – основной комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт и госпитализация по поводу СН, который вначале был дополнительным комбинированным показателем.

СД диагностировали при увеличении уровня глюкозы в крови натощак до 7 ммоль/л или более или при увеличении уровня глюкозы в крови через два часа после ПТТГ до 11,1 ммоль/л или более, если полученные данные о повышении концентрации глюкозы в крови в течение 12 недель подтверждались результатами ПТТГ. Датой установления диагноза СД считали дату получения диагностического анализа уровня глюкозы в крови.

Из 43 502 больных, прошедших скрининговое обследование, в исследование были включены 9518. После рандомизации 212 больных исключили из анализа в связи с закрытием десяти центров из-за несоответствия критериям, включенным в рекомендации по качественной клинической практике. Таким образом, анализировали данные об оставшихся 9306 больных.

У пациентов, которые через шесть месяцев принимали исследуемые препараты, высокую дозу исследуемого препарата (160 мг/сут) в группе валсартана принимали 91,1% больных, в группе плацебо – 94,6% ($p < 0,001$). Через год в группе валсартана исследуемый препарат продолжали принимать 77,6% больных, в группе плацебо – 79,2% ($p = 0,06$), через три года – 72,3 и 73,3% соответственно ($p = 0,29$), а через пять лет – 66,2 и 66,7% соответственно ($p = 0,59$).

Уровень систолического АД в группе валсартана и группе плацебо в среднем снижался на $6,3 \pm 14,2$ и $3,8 \pm 13,8$ мм рт. ст. соответственно (различие между группами $2,8$ мм рт. ст.; 95% ДИ $2,4-3,2$; $p < 0,001$) по данным анализа, выполненного с учетом региона, наличия в анамнезе ССЗ и применения натеглинида. Уровень диастолического АД в группе валсартана в среднем снижался на $4,4 \pm 8,4$ мм рт. ст., в группе плацебо – на $3,0 \pm 8,1$ мм рт. ст. (различие между группами $1,4$ мм рт. ст.; 95% ДИ $1,2-1,7$; $p < 0,001$). В группе валсартана по сравнению с группой плацебо отмечалось несколько менее выраженное снижение массы тела – на $0,31 \pm 3,9$ и $0,6 \pm 4$ кг соответственно (различие между группами по снижению массы тела $0,28$ кг; 95% ДИ $0,12-0,44$; $p < 0,001$).

В ходе исследования в группе валсартана отмечалось небольшое увеличение окружности талии на $0,08 \pm 6,5$ см и ее небольшое уменьшение в группе плацебо на $0,16 \pm 6,50$ см (различие между группами $0,20$ см; 95% ДИ $-0,05-0,45$; $p = 0,12$).

Медиана продолжительности наблюдения для оценки выживаемости

мости, основного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ и расширенного главного показателя частоты развития осложнений ССЗ и частоты развития СД достигла 6,5, 6,4, 6,3 и 5 лет соответственно. Ни для одного из оцениваемых неблагоприятных клинических исходов не отмечено взаимодействия между применением валсартана и натеглинида.

СД развился у 33,1% пациентов из группы валсартана и у 36,8% больных из группы плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92; $p < 0,001$ как для одностороннего, так и двустороннего критерия). Эффективность валсартана по сравнению с таковой плацебо сохранялась во всех заранее определенных подгруппах. Доля больных, которые при последнем посещении исследовательского центра принимали гипогликемические препараты, в группе валсартана была меньше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). В группе валсартана по сравнению с группой плацебо концентрация глюкозы в крови натощак снижалась в среднем на 0,03 ммоль/л (95% ДИ 0,01–0,06; $p < 0,01$), а после ПТТГ – в среднем на 0,17 ммоль/л (95% ДИ 0,09–0,26; $p < 0,01$).

Такие осложнения ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт, госпитализация по поводу СН, выполнение реваскуляризации в области поражения артерий или по поводу нестабильной стенокардии, в группе валсартана и группе плацебо развились у 14,5 и 14,8% больных соответственно (ОР 0,96; 95% ДИ 0,86–1,07; $p = 0,22$ и $p = 0,43$ для одностороннего и двустороннего критерия соответственно). Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития таких осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ, несмертельный инсульт и госпитализация по поводу СН, в каждой группе имели место у 8,1% больных (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86–1,14; $p = 0,42$ и $p = 0,85$ для одностороннего и двустороннего

критерия соответственно). Отсутствие влияния приема валсартана на оба показателя частоты развития осложнений ССЗ сохранялось во всех заранее определенных подгруппах больных. Отсутствовало также статистически значимое различие между группами по частоте развития любого из компонентов расширенного комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ или заранее определенных исходов, которые оценивали в ходе выполнения поискового анализа. В группе валсартана и группе плацебо умерли 6,4 и 7% больных соответственно ($p = 0,17$).

Не отмечалось увеличения частоты нарушения функции почек или развития гиперкалиемии в группе валсартана, но побочные эффекты, связанные с артериальной гипотонией, в этой группе наблюдались чаще, чем в группе плацебо (у 42,4 и 35,9% участников соответственно; $p < 0,001$). Из-за побочных эффектов в группе валсартана прекратили прием исследуемых препаратов 12% пациентов, в группе плацебо – 11,4% ($p = 0,33$).

Таким образом, у больных с НТГ и ССЗ или ФР развития ССЗ прием валсартана в течение пяти лет в сочетании с вмешательством по изменению образа жизни приводит к статистически значимому снижению ОР развития СД на 14% в отсутствие влияния на частоту развития осложнений ССЗ.

Другие исследования, подтверждающие эффективность применения валсартана в определенных клинических ситуациях

Следует также отметить ряд исследований, в которых установлены преимущества применения валсартана. В частности, в ходе двойного слепого РКИ MARVAL [7], включавшего 332 больных с СД 2-го типа и микроальбуминурией, применение валсартана 80 мг/сут по сравнению с использованием амлодипина 5 мг в сутки в течение 24 недель приводило к статистически значимому снижению экскреции альбумина

с мочой. Причем антипротеинурическое действие валсартана не зависело от его гипотензивного эффекта.

Появление на фармацевтическом рынке доступных по цене дженериков валсартана, в частности Вальсакора, расширяет возможности его использования в реальной клинической практике. Речь идет о дозе Вальсакора 320 мг. Применение максимальной дозы препарата в виде одной таблетки очень важно, поскольку позволяет уменьшить число принимаемых таблеток и тем самым повысить степень соблюдения предписанного режима терапии. Следует отметить, что при проведении метаанализа РКИ, включавших больных с АГ 1-й и 2-й степени [8], были получены данные о том, что применение более высокой дозы валсартана (включая дозу 320 мг, как в виде монотерапии, так и в сочетании с гидрохлоротиазидом) позволяло чаще и в более короткие сроки достигать целевого уровня АД.

Нельзя не отметить и результаты исследования PARADIGM-HF [9], посвященного сравнительной оценке эффективности применения комбинированного препарата LCZ696, содержащего в одной молекуле (в виде надмолекулярного комплекса) ингибитор неприлизина сакубитрил и блокатор рецепторов АП II валсартан, и применения эналаприла у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ. Как показали результаты, в отличие от эналаприла препарат LCZ696 более эффективно снижал риск смерти или госпитализации по поводу утяжеления СН у больных с застойной СН и низкой ФВЛЖ. Использование такого препарата в лечении пациентов с ХСН и низкой ФВЛЖ, а в последующем, возможно, и пациентов с ХСН и сохраненной ФВЛЖ и/или АГ станет новой страницей современной кардиологии.

Заключение

Имеются убедительные доказательства того, что добавление валсартана к стандартной терапии

пациентов с ХСН (в отсутствие применения бета-блокаторов) в целом приводит к улучшению прогноза больных. Использование валсартана по крайней мере не менее эффективно, чем применение амлодипина, в целом в отношении влияния на частоту развития осложнений ССЗ. Прием валсартана у лиц с НТГ способствует профилактике развития СД. Кроме того, имеются данные о том, что валсартан оказывает антипротеинурическое действие у больных с диабетической нефропатией. Еще раз подчеркнем, что валсартан остается наиболее изученным в крупных и хорошо организованных РКИ блокатором рецепторов АП II. Это во многом

определяет обоснованность его широкого применения.

Среди валсартанов, представленных в Российской Федерации, внимания заслуживает препарат компании КРКА Вальсакор, который выпускается в разных дозах – 80, 160 и 320 мг. Это позволяет дифференцированно подбирать требуемую дозу препарата. Вальсакор выпускается также в виде комбинированных препаратов, содержащих разные постоянные дозы валсартана и гидрохлоротиазида, – Вальсакор Н80, Вальсакор Н160 и Вальсакор НД160. Это особенно важно, поскольку без использования в составе комбинированной терапии тиазидных диуретиков у многих больных АГ

невозможно добиться целевого уровня АД.

Эффективность и безопасность Вальсакора и его фиксированных комбинаций подтверждена как в международных обсервационных исследованиях, так и в исследованиях с участием российских пациентов. Так, в ходе недавно завершившегося обсервационного проспективного исследования VICTORY целевой уровень АД был достигнут у 91% больных АГ 1–2-й степени. Применение Вальсакора как в виде монотерапии, так и в сочетании с гидрохлоротиазидом сопровождалось тенденцией к снижению частоты сердечных сокращений и не влияло на индекс аугментации аорты. ☺

Литература

1. Flesch G., Müller P., Lloyd P. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 2. P. 115–120.
2. Cohn J.N., Tognoni G., Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 23. P. 1667–1675.
3. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 20. P. 1893–1906.
4. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* 2004. Vol. 363. № 9426. P. 2022–2031.
5. GISSI-AF Investigators, Disertori M., Latini R., Barlera S. et al. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 16. P. 1606–1617.
6. NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 16. P. 1477–1490.
7. Viberti G., Wheeldon N.M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 6. P. 672–678.
8. Weir M.R., Levy D., Crikelair N. et al. Time to achieve blood-pressure goal: influence of dose of valsartan monotherapy and valsartan and hydrochlorothiazide combination therapy // *Am. J. Hypertens.* 2007. Vol. 20. № 7. P. 807–815.
9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371. № 11. P. 993–1004.

Basal Therapy with Angiotensin II Receptor Blocker and Determining Limits for Using Evidence Base for Valsartan

S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid, I.M. Kuzmina

*Russian Medical Academy of Postgraduate Education
N.V. Sklifosovsky First Aid Research Institute*

Contact person: Sergey Rudzherovich Gilyarevskiy, sgilarevsky@rambler.ru

A prerequisite for efficacious and safe treatment of patients with cardiovascular diseases is a requirement to use systematized evidentiary data upon determining optimal therapeutic strategy.

While accumulating evidence-based information, the data obtained few years earlier regarding efficacy of failure for any drug may become interpreted in a different way. Emergence of new evidence-based information allows to look differently at results of previous clinical studies, i.e. either increase or decrease their significance.

Key words: arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme, angiotensin II receptor blocker, valsartan