

Л.А. Міщенко, Г.М. Боженко, В.В. Радченко, О.О. Матова

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Органопротекторні ефекти фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном та її вплив на прозапальні й метаболічні показники у пацієнтів із гіпертонічною хворобою

Виражений антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном (препарат Діфорс) дозволив досягти цільового рівня артеріального тиску у 73% пацієнтів із гіпертонічною хворобою. Застосування препарату сприяло зменшенню вираженості інсулінорезистентності, пригніченню активності системного запалення та регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Ключові слова: артеріальний тиск, гіпертонічна хвороба, фіксована комбінація валсартану з амлодипіном, Діфорс.

Вступ

Гіпертонічна хвороба (ГХ) — найпоширеніше неепідемічне захворювання у світі. В Україні, як і в більшості країн Європи, приблизно 1/3 дорослого населення хворіє на ГХ (Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.), 2015). Головною проблемою лікування пацієнтів із ГХ залишається забезпечення ефективного контролю артеріального тиску (АТ), тобто досягнення та підтримання його на рівні <140/90 мм рт. ст. Саме зниження АТ *per se* є першочерговою умовою для запобігання розвитку ускладнень ГХ — мозкового інсульту, інфаркту міокарда та смерті.

Результати численних рандомізованих досліджень свідчать, що для досягнення цільового рівня АТ більше половини пацієнтів із ГХ потребують комбінованої терапії. Так, у дослідженні HOT встановлено, що для зниження діастолічного АТ до <85 мм рт. ст. 68% хворих потрібно ≥2 антигіпертензивних препарати (Hansson L. et al., 1998). В основі сучасної комбінованої терапії лежить поєднання блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) з діуретиками чи антагоністами кальцію (Мапсіа G. et al., 2013). Комбінація цих класів препаратів доповнює антигіпертензивну ефективність кожного, а також поліпшує профіль безпеки (знижує частоту і вираженість побічних явищ) за рахунок синергізму та комплементарності їх дії. Останнім часом поряд із комбінацією РАС з діуретиками все більше застосовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) у поєднанні з антагоністами кальцію, переважно амлодипіном. Ширше застосування такого поєднання зумовлене появою фіксованих комбінацій цих антигіпертензивних препаратів. Так, у метааналізі А. Сирта та співавторів (2010) встановлено низку переваг фіксованих комбінацій над вільним поєднанням антигіпертензивних препаратів: збільшення прихильності пацієнтів до лікування на 21%, зменшення кількості побічних явищ, а також тенденцію до більш ефективного контролю АТ. Крім того,

встановлені у дослідженні ACCOMPLISH органопротекторні властивості комбінації блокатора РАС і антагоніста кальцію, в якому також продемонстровано переваги застосування зазначеної комбінації над поєднанням блокатора РАС із діуретиком в контексті профілактики розвитку серцево-судинних ускладнень, створюють передумови для її пріоритетного застосування (Jamerson K. et al., 2008).

Одна з перших таких комбінацій — фіксована комбінація валсартану з амлодипіном. Антигіпертензивні, метаболічні, органопротекторні та прогноз-модифікуючі ефекти препаратів, які входять до складу зазначеної комбінації, добре вивчені в масштабних клінічних дослідженнях (Viberti G. et al., 2002; Julius S. et al., 2004; NAVIGATOR Study Group et al., 2010; Shishido T. et al., 2011). Проте властивості фіксованої комбінації цих антигіпертензивних препаратів залишаються недостатньо вивченими. Особливо це стосується її впливу на показники запалення низької градації та структурний стан міокарда лівого шлуночка (ЛШ) і функцію нирок у пацієнтів із ГХ.

Мета дослідження — оцінити вплив фіксованої комбінації БРА валсартану з антагоністом кальцію амлодипіном на вуглеводний обмін, активність медіаторів системного запалення, структурні показники ЛШ та функціональний стан нирок у пацієнтів із ГХ.

Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 43 пацієнти з ГХ I і II стадії, 1-го ступеня (10 осіб) та 2-го ступеня (33 особи), середній вік яких становив 55,9±1,5 року (19 (44,2%) чоловіків). Переважна більшість пацієнтів мали надмірну масу тіла (21 осіб) і ожиріння (17 осіб), тільки у 5 хворих індекс маси тіла був у межах норми. До моменту включення в дослідження переважна більшість пацієнтів (38 осіб) отримували антигіпертензивну терапію, проте лікування було неефективним.

Після 7-денного безмедикаментозного періоду проводили комплексне обстеження, яке включало вимірювання офісного АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), ехокардіографічне дослідження, забір венозної крові для визначення показників системного запалення, пуринового, вуглеводного і ліпідного метаболізму. Пацієнтам призначали фіксовану комбінацію валсартану з амлодипіном (Діфорс, виробництва компанії «Фарма Старт», Україна) в дозі 80/5 мг/добу з підвищенням до 160/5 мг/добу у разі недосягнення цільового АТ (<140/90 мм рт. ст.) за даними офісного вимірювання через 1 міс терапії. Лікування тривало 6 міс, контроль офісного АТ здійснювали через 1; 3 та 6 міс. Повторні лабораторні та інструментальні дослідження проводили по завершенні лікування.

ДМАТ проводили для оцінки характеристик циркадного ритму АТ за допомогою монітора «АВРМ-04» («Meditech», Угорщина), відповідно до стандартного протоколу: вимірювання АТ кожні 15 хв у період денної активності (7–22 год) і кожні 30 хв — під час нічного сну (22–7 год).

Рівні високочутливого С-реактивного білка (СРБ) у крові та альбуміну в добовому аналізі сечі визначали за імунотурбідиметричним методом. Для визначення концентрації інтерлейкіну (ІЛ)-6 та фактора некрозу туклини (ФНП)-α застосовували імуноферментний метод. Концентрацію глюкози, глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну в плазмі крові визначали за використанням відповідних тест-систем. Усі біохімічні тести проводили на біохімічному автоматичному аналізаторі «Biosystems A25» (Іспанія). Вміст базального імунореактивного інсуліну визначали радіоімунним методом із використанням стандартних ІРМА-наборів («Immunotect», Чехія).

Інсулінорезистентність оцінювали за індексом HOMA-IR, який розраховували за формулою:

$$\text{Індекс HOMA-IR} = \frac{\text{інсулін (мкОд/мл)} \cdot \text{глюкоза (ммоль/л)}}{22,5}$$

Функціональний стан нирок оцінювали за швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за формулою СКД-ЕРІ, використовуючи електронний калькулятор (https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator) (Levey A.S. et al., 2009).

Структурно-функціональні показники ЛШ досліджували методом ехокардіографії в режимах М-і секторального сканування на приладах «Sonoline SL-1» та «Sonoline-Omnia» («Siemens», Німеччина) за загальноприйнятою методикою. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot ((\text{КДР ЛШ} + \text{ТЗС ЛШ} + \text{ТМШП})^2 - \text{КДР ЛШ}^2) - 13,6,$$

де КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір ЛШ; ТЗС ЛШ — товщина задньої стінки ЛШ; ТМШП — товщина міжшлуночкової перегородки.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) вираховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Критеріями гіпертрофії ЛШ були показники ІММЛШ >125 і >110 г/м² у чоловіків і жінок відповідно.

Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ розраховували за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = \frac{\text{ТЗС ЛШ}}{\text{КДР ЛШ}} \cdot 2.$$

Критерієм концентричного типу ремоделювання ЛШ було значення ВТС $\geq 0,42$.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми «SPSS», версія 13. Усі невідомі, які підлягали аналізу, підпорядковувалися нормальному розподіленню за результатом тесту Колмогорова — Смирнова для однієї вибірки. При порівняльному аналізі використовували критерій Стюдента. Усі значення наведено у вигляді (M \pm m), де M — середнє арифметичне значення показника, m — стандартна помилка середньої величини. Різницю між сукупностями порівнюваних даних вважали достовірною при p < 0,05.

Результати та їх обговорення

Через 3 міс терапії комбінацією валсартану з амлодипіном у 32 (74,4%) пацієнтів досягнуто цільового рівня офісного АТ (<140/90 мм рт. ст.), через 6 міс — у 31 (73%) хворого. При цьому 12 пацієнтів приймали Діфорс 80, решта — Діфорс 160. Протягом періоду спостереження відзначено стабільний антигіпертензивний ефект комбінації валсартану з амлодипіном (рис. 1), про що свідчить зниження систолічного АТ (САТ) на 15,8% і діастолічного АТ (ДАТ) на 15,3% наприкінці лікувального періоду (p < 0,001 для обох показників) порівняно з початковими рівнями. Аналіз динаміки АТ у групі пацієнтів із ГХ 2-го ступеня (33 особи) продемонстрував ще більш виражений антигіпертензивний ефект комбінації валсартану з амлодипіном — зниження САТ на 38,1 мм рт. ст. (21,8%), ДАТ — 17,8 мм рт. ст. (16,9%).

Результати амбулаторного ДМАТ підтверджують високу антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном. Лікування протягом 6 міс в середньому по групі сприяло нормалізації показників середньодобового, денного та нічного АТ. Встановлено достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ за рахунок дії препарату як в денний, так і в нічний період (табл. 1).

Комбіноване лікування не чинило впливу на нормальні показники ДМАТ, проте сприяло відновленню нормального двофазного його ритму у пацієнтів із недостатнім вихідним зниженням САТ вночі (pop-dipper), кількість яких на початку дослідження становила 14 осіб.

Трансформацію добового ритму типу діррег через 6 міс лікування відзначено у 7 пацієнтів цієї групи, при цьому добовий показник САТ в середньому підвищився з 4,93 \pm 0,8 до 8,0 \pm 1,1% (p=0,009), ДАТ — з 8,4 \pm 1,1 до 12,3 \pm 1,4% (p=0,01). На початку дослідження у 3 пацієнтів відзначали надмірне зниження САТ в нічні години: добовий показник становив 23,1 \pm 1,0%. Через 6 міс лікування він знизився до 17,6 \pm 1,4% (p=0,02). Під впливом терапії спостерігали достовірне зменшення варіабельності АТ у денний і нічний періоди (див. табл. 1), а також зниження ранкового приросту САТ на 30,7% (p < 0,001) та ДАТ — на 21,4% (p < 0,01).

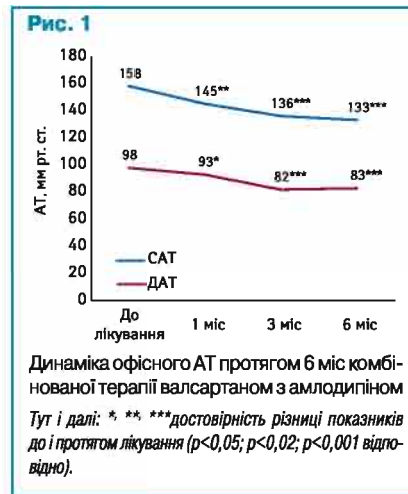
Встановлений антигіпертензивний ефект фіксованої комбінації валсартану з амлодипі-

ном зіставний із даними попередніх робіт. У низці рандомізованих досліджень застосування валсартану з амлодипіном у фіксованій комбінації в різних дозах було значно ефективніше за монотерапію кожним із компонентів та сприяло досягненню цільового АТ у 71–80% хворих із помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією (Alleman Y et al., 2008; Чазова І.Е., Мартынюк Т.В., 2013).

Висока антигіпертензивна ефективність цієї комбінації зумовлена різними механізмами дії валсартану та амлодипіну, що мають синергичний ефект. Валсартан через блокаду АТ₁-рецепторів запобігає реалізації негативних ефектів ангіотензину II, викликаючи вазодилатацію та збільшення натрійурезу, а вазодилативні властивості амлодипіну реалізуються через зменшення трансмембранного току іонів кальцію в гладком'язові клітини судин (Kjeldsen S.E. et al., 2007).

Аналіз динаміки вуглеводного метаболізму під впливом тривалої терапії фіксованою комбінацією валсартану з амлодипіном свідчив про поліпшення чутливості тканин до інсуліну, яке проявлялося зниженням його вмісту в крові на 24% (p=0,02) та зниженням індексу НОМА-ІР з 2,68 \pm 0,2 до 2,12 \pm 0,2 (p=0,04). Рівень глюкози у плазмі крові та НbA1c протягом лікування достовірно не змінилися (табл. 2).

Позитивну динаміку з боку показників вуглеводного обміну зареєстровано переважно у пацієнтів із вихідною інсулінорезистентністю, критерієм якої був показник індексу НОМА-ІР $\geq 2,77$, кількість яких на початку лікувального періоду становила 16 осіб. У цій групі під впливом комбінації валсартану з амлодипіном відбулася нормалізація індексу НОМА-ІР з 3,54 \pm 0,2 до 2,70 \pm 0,3 (p=0,01) на тлі зменшення вмісту в крові інсуліну у 15,1 \pm 0,8 до 11,5 \pm 1,1 мкОд/мл. Рівні глюкози в плазмі крові (5,4 \pm 0,1 проти 5,3 \pm 0,2 ммоль/л) та НbA1c (5,6 \pm 0,2 проти 5,3 \pm 0,1%) за період лікування не зазнали достовірних змін (p > 0,05 для обох показників).



Динаміка офісного АТ протягом 6 міс комбінованої терапії валсартаном з амлодипіном
Тут і далі: *, **, *** достовірність різниці показників до і протягом лікування (p < 0,05; p < 0,02; p < 0,001 відповідно).

Таблиця 1

Динаміка амбулаторного АТ під впливом комбінації валсартану з амлодипіном у пацієнтів із ГХ (n=43)

Показник ДМАТ	До лікування	Через 6 міс лікування
САТ офісний, мм рт. ст.	158,2 \pm 1,6	133,6 \pm 1,0***
ДАТ офісний, мм рт. ст.	98,2 \pm 1,6	83,6 \pm 1,1***
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	152,0 \pm 2,2	129,4 \pm 1,7***
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	91,3 \pm 1,5	77,5 \pm 1,3***
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	157,8 \pm 2,2	132,6 \pm 1,8***
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	93,2 \pm 1,6	80,8 \pm 1,3***
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	139,5 \pm 2,5	121,8 \pm 1,9***
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	80,4 \pm 1,6	70,4 \pm 1,2***
Добовий індекс САТ, %	11,5 \pm 1,2	11,9 \pm 1,0
Добовий індекс ДАТ, %	13,5 \pm 1,2	13,1 \pm 0,9
Варіабельність САТ день, мм рт. ст.	17,4 \pm 1,1	14,6 \pm 0,9*
Варіабельність ДАТ день, мм рт. ст.	14,3 \pm 1,0	12,2 \pm 1,1*
Варіабельність САТ ніч, мм рт. ст.	15,2 \pm 1,0	12,6 \pm 0,9*
Варіабельність ДАТ ніч, мм рт. ст.	12,4 \pm 0,9	10,2 \pm 1,0*
Ранковий приріст САТ, мм рт. ст.	31,3 \pm 2,0	21,7 \pm 3,02**
Ранковий приріст ДАТ, мм рт. ст.	18,7 \pm 1,7	14,7 \pm 1,4*

Таблиця 2

Динаміка метаболічних та прозапальних показників у пацієнтів із ГХ (n=43) під впливом комбінації валсартану з амлодипіном

Показник	До лікування (n=43)	Через 6 міс лікування
Глюкоза в плазмі крові, ммоль/л	5,0 \pm 0,1	5,1 \pm 0,1
НbA1c, %	5,2 \pm 0,1	5,1 \pm 0,3
Інсулін, мкОд/мл	12,1 \pm 0,8	9,2 \pm 0,8**
Індекс НОМА-ІР	2,68 \pm 0,2	2,12 \pm 0,2**
СРБ, мг/л	4,0 \pm 0,2	3,5 \pm 0,24*
ІЛ-6, пг/мл	3,8 \pm 0,6	2,6 \pm 0,3**
ФНП- α , пг/мл	0,60 \pm 0,03	0,59 \pm 0,01*

Сприятливий метаболічний профіль досліджуваної комбінації перш за все зумовлений валсартаном, який як монотерапія сприяє поліпшенню чутливості тканин до інсуліну та запобігає розвитку цукрового діабету (ЦД), що продемонстровано в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні NAVIGATOR у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (NAVIGATOR Study Group et al., 2010). І хоча, за даними більшості досліджень, амлодипін є нейтральним щодо впливу на вуглеводний обмін, в частині робіт показано зниження інсулінорезистентності на тлі його застосування (Fogari R. et al., 2006b; Elliott W.J., Meyer P.M., 2007). R. Fogari та співавтори (2008b) продемонстрували більш суттєве поліпшення чутливості тканин до інсуліну під впливом комбінації валсартану з амлодипіном, ніж на тлі монотерапії цими антигіпертензивними препаратами.

Одна з характерних рис ГХ — активація запалення низької градації, що є невід'ємною патогенетичною ланкою атеросклерозу. Вважається, що системне запалення є зв'язувальною ланкою між артеріальною гіпертензією та атеросклерозом (Cachafeiro V. et al., 2009; Міщенко Л.А., 2012). Це пояснює інтерес до аспекту впливу антигіпертензивних препаратів на активність запалення низької градації, який вивчено і в проведеному нами дослідженні. Переважна більшість включених у дослідження пацієнтів із ГХ, а саме 35 осіб, мали ознаки активації хронічного запалення (критерій — рівень СРБ >3 мг/л). Аналіз впливу комбінованої терапії на показники системного запалення проводили у 20 пацієнтів, які не отримували розувастатину. Під впливом лікування спостерігали достовірне зниження рівня маркера запалення СРБ на 12,5% ($p=0,03$) і рівня ІЛ-6 у плазмі крові — на 31,6% ($p=0,03$) (див. табл. 2). Суттєве зниження вмісту в крові СРБ, ІЛ-6 і ФНП- α відбулось у 16 хворих із вихідною активацією маркерів запалення низької градації (рис. 2).

Більшість досліджень свідчать про здатність БРА, в тому числі валсартану, пригнічувати активності медіаторів запалення низької градації, натомість, дані щодо амлодипіну носять суперечливий характер (Yasunari K. et al., 2004; Shishido T. et al., 2011). Хоча амлодипін, як і валсартан, в експериментальних та клінічних роботах викликав поліпшення функції ендотелію та зменшення інтенсивності оксидативних процесів, що має сприяти зниженню активності системного запалення. Ця теоретична передумова реалізується у пригніченні запалення низької градації під впливом комбінації валсартану з амлодипіном як у нашій роботі, так і в дослідженні у хворих на ЦД 2-го типу, де показано зниження рівня прозапального цитокіну ФНП- α водночас зі зменшенням оксидативного стресу та поліпшенням функції ендотелію (Fogari F., 2008a).

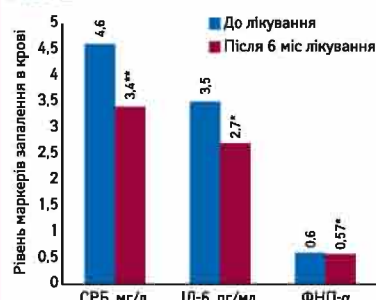
Ефективний контроль АТ на тлі комбінованої терапії створив сприятливі гемодинамічні умови для поліпшення структурних показників серця та функціонального стану нирок у обстежених. При первинному обстеженні нормальну геометрію ЛШ відзначали у 14, концентричне ремоделювання ЛШ — у 6, гіпертрофію ЛШ діагностовано у 23 пацієнтів. Через 6 міс комбінованої терапії кількість пацієнтів із гіпертрофією ЛШ зменшилася до 20 осіб і з концен-

тричним ремоделюванням ЛШ — до 1 особи, у 22 хворих ІММЛШ і відносна товщина його стінки відповідали нормі (табл. 3). У середньому по групі ІММЛШ знизився на 4 (9,7%) ($p=0,007$) за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ. Розміри порожнин лівого передсердя та ЛШ, а також показник систолічної функції ЛШ протягом лікування залишилися незмінними (див. табл. 3). Найбільш виражену динаміку ІММЛШ спостерігали у пацієнтів із вихідною гіпертрофією ЛШ, у яких він на початку лікування становив $141,6 \pm 6,6$, а наприкінці — $133,8 \pm 4$ г/м² ($p=0,009$), а ТМШП та ТЗС ЛШ зменшилися з $1,11 \pm 0,03$ до $1,05 \pm 0,03$ см ($p=0,02$) та з $1,1 \pm 0,03$ до $1,04 \pm 0,03$ ($p=0,002$) відповідно.

Загальновідомі кардіопротекторні властивості БРА та антагоністів кальцію знаходять підтвердження в дослідженнях із комбінаціями представників цих груп препаратів. Як у проведеної нами роботі, так і у двох клінічних дослідженнях у пацієнтів із ГХ на фоні ЦД встановлено достовірне зниження ІММЛШ на тлі тривалої комбінованої терапії валсартаном з амлодипіном за рахунок зменшення товщини стінок ЛШ (Fogari R., 2006a). Достовірне зниження ІММЛШ, який оцінювали за допомогою магнітно-резонансної томографії, продемонстровано також у пацієнтів із ГХ з гіпертрофією ЛШ під впливом комбінації валсартану з амлодипіном (Bruder O. et al., 2011).

Поряд із поліпшенням структурних характеристик серця під впливом валсартану з амлодипіном відзначено також позитивний вплив на функціональний стан нирок. Загалом по групі відбулося зниження рівня креатиніну крові та екскреції альбуміну з сечею, проте зростання ШКФ не було достовірним (див. табл. 3).

Рис. 2



Вплив комбінованої терапії на СРБ, ІЛ-6 і ФНП- α у пацієнтів із вихідною активацією системного запалення

Позитивний нефропротекторний ефект комбінації зареєстровано у пацієнтів із вихідним зниженням ШКФ. У цій групі налічувалося 28 пацієнтів, з яких у 6 ШКФ була в межах $30\text{--}59$ мл/хв/1,73 м², у решти — $60\text{--}89$ мл/хв/1,73 м². Під впливом терапії відзначено зниження рівня креатиніну в крові з $92,43 \pm 3,9$ до $82,1 \pm 2,6$ мкмоль/л ($p=0,001$) на фоні зростання ШКФ з $69,2 \pm 2,4$ до $78,5 \pm 2,6$ мл/хв/1,73 м² ($p=0,001$) та зменшення екскреції альбуміну з сечею на $38,4\%$ — з $25,8 \pm 3,8$ до $15,9 \pm 2,6$ мг/л ($p=0,004$).

У дослідженнях MARVAL та Val-Mets продемонстровано зменшення вираженості мікроальбумінурії у хворих на ЦД з метаболічним синдромом (Viberti G. et al., 2002; Shishido T. et al., 2011). Нефропротекторні властивості валсартану проявлялися зростанням ШКФ та регресом мікроальбумінурії та в комбінації з амлодипіном у обстежених нами пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Результати поодиноких спостережень також свідчать про антипротеїнуричні властивості комбінації БРА й антагоністів кальцію, причому додавання манідипіну та амлодипіну до БРА у цих роботах посилювало дію щодо зменшення вираженості альбумінурії у пацієнтів із ГХ із ЦД кандесартану та телмісартану відповідно (Fogari R. et al., 2007a). Це може бути результатом більш ефективного контролю АТ за допомогою комбінованої терапії, з одного боку, а також наслідком зниження інтрагломерулярного тиску за рахунок збалансованої дилатації як аферентної, так і еферентної артерій — з іншого: валсартан компенсує відсутність впливу амлодипіну на еферентну артеріолу (Fogari R. et al., 2007b).

У проведеному нами дослідженні, як і в інших клінічних роботах, препарат продемонстрував хорошу переносимість. Транзиторний головний біль відзначено у 1, легкий набряк гомілок — у 2 пацієнтів, проте ці прояви не потребували відміни терапії (Poldermans D. et al., 2007; Чазова І.Е., Мартынюк Т.В., 2013).

Висновки

1. Фіксована комбінація валсартану з амлодипіном (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна) зумовлює виражений антигіпертензивний ефект протягом доби, коригує порушений циркадний ритм АТ і зменшує його варіабельність в денний і нічний періоди. При її тривалому застосуванні у 73% пацієнтів із ГХ вдалося досягти цільового рівня АТ.

Таблиця 3

Динаміка структурних показників ЛШ та функціонального стану нирок у пацієнтів із ГХ під впливом комбінації валсартану з амлодипіном

Показники	До лікування (n=43)	Через 6 міс лікування (n=43)
Ао, см	$3,3 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$
ЛП, см	$3,9 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$
КСР ЛШ, см	$3,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$
КДР, см	$5,2 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,1$
ТЗС ЛШ, см	$1,02 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,02^{**}$
ТМШП, см	$1,01 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,02^*$
ВТС, у.о.	$0,39 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01^*$
ІММЛШ, г/м ²	$121,2 \pm 5,1$	$116,3 \pm 4,2^{**}$
Фракція викиду ЛШ, %	$61,2 \pm 1,0$	$60,7 \pm 0,9$
Креатинін, мкмоль/л	$84,9 \pm 3,1$	$79,6 \pm 1,9^*$
ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$78,6 \pm 2,8$	$82,9 \pm 2,2$
Мікроальбумінурія, мг/л	$19,8 \pm 2,0$	$13,4 \pm 1,8^*$

Ао — діаметр кореня аорти; ЛП — ліве передсердя; КСР ЛШ — кінцево-систолічний розмір ЛШ.

2. Комбінована терапія валсартаном з амлодипіном (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна) сприяє підвищенню чутливості тканин до інсуліну, про що свідчить зниження індексу НОМА-IR за рахунок зниження рівня базального інсуліну в крові на 24% через 6 міс лікування.

3. Валсартан у комбінації з амлодипіном (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна) пригнічує активність системного запалення, що проявляється зниженням вмісту в крові маркера запалення СРБ на 12,5% та його медіатора ІЛ-6 — на 31,5%, що у комплексі зі зниженням АТ і сприятливим метаболічним профілем може зумовлювати позитивний вплив на стан судинної стінки та сповільнювати прогресування атеросклерозу у пацієнтів із ГХ.

4. Фіксована комбінація валсартану з амлодипіном (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна) поліпшує структурні характеристики ЛШШ і сприяє регресу його гіпертрофії: під впливом терапії відбулося достовірне зниження ІММЛШ на 9,7% за рахунок зменшення товщини стінок ЛШШ, що привело до зменшення кількості пацієнтів із концентричним типом ремоделювання ЛШШ.

5. Збільшення ШКФ на 9,3 мл/хв/1,73 м² та зменшення екскреції альбуміну з сечею на 38,4% у пацієнтів із вихідною зниженою функцією нирок засвідчує нефропротекторний потенціал фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном у пацієнтів із ГХ.

Список використаної літератури

Коваленко В.М., Корнацький В.М. (ред.) (2015) Стрес і хвороби системи кровообігу. ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, 352 с.

Мищенко Л.А. (2012) Роль нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику в патогенезі гіпертонічної хвороби. Укр. кардіол. журн., 3: 15–21.

Чазова І.Е., Мартынюк Т.В. (2013) На пути к достижению целей лечения артериальной гипертонии: результаты открытой наблюдательной программы ЭСКУЛАП (Эксфорж — клиническая безопасность и эффективность у пациентов с неконтролируемым артериальным давлением при применении двойной комбинации антигипертензивных препаратов). Терапевт. арх., 85: 35–45.

Alleman Y., Fraile B., Lambert M. et al. (2008) Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 10(3): 185–194.

Bruder O., Jensen C.J., Bell M. et al. (2011) Effects of the combinations of amlodipine/valsartan versus losartan/hydrochlorothiazide on left ventricular hypertrophy as determined with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. J. Drug Assess., 1: 1–10.

Cachofeiro V., Miana M., Heras N. et al. (2009) Inflammation: a link between hypertension and atherosclerosis. Curr. Hypertens. Rev., 5: 40–48.

Elliott W.J., Meyer P.M. (2007) Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet, 369(9557): 201–207.

Fogari F. (2008b) Effect of valsartan/amlodipine combination on inflammation markers and oxidative stress and on asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetic hypertensive patients. J. Hypertens., 26(Suppl. 1): 188.

Fogari R. (2006b) Effects of valsartan/amlodipine combination on LVH in hypertensive type 2 diabetic patients. Eur. Heart J., 27(Suppl. 1): 531.

Fogari R., Corradi L., Zoppi A. et al. (2007a) Addition of manidipine improves the antiproteinuric effect of candesartan in hypertensive patients with type II diabetes and microalbuminuria. Am. J. Hypertens., 20(10): 1092–1096.

Fogari R., Derosa G., Zoppi A. et al. (2007b) Effect of telmisartan-amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. Am. J. Hypertens., 20(4): 417–422.

Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. (2006a) Effects of amlodipine-atorvastatin combination on inflammation markers and insulin sensitivity in normocholesterolemic obese hypertensive patients. Eur. J. Clin. Pharmacol., 62(10): 817–822.

Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. (2008a) Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. Intern. Med., 47(21): 1851–1857.

Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. (2010) Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension, 55(2): 399–407.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet, 351(9118): 1755–1762.

Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators (2008) Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N. Engl. J. Med., 359(23): 2417–2428.

Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.; VALUE trial group (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 363(9426): 2022–2031.

Kjeldsen S.E., Akesnes T.A., de la Sierra A., Ruilope L.M. (2007) Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. Therapy, 4(1): 31–40.

Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann. Intern. Med., 150(9): 604–612.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members (2013) 2013 ESH/ESC 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., 31(7): 1281–1357.

NAVIGATOR Study Group, McMurray J.J., Holman R.R. et al. (2010) Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N. Engl. J. Med., 362(16): 1477–1490.

Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. (2007) Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. Clin. Ther., 29(2): 279–289.

Shishido T., Konta T., Nishiyama S. et al. (2011) Suppressive effects of valsartan on microalbuminuria and CRP in patients with metabolic syndrome (Val-Mets). Clin. Exp. Hypertens., 33(2): 117–123.

Vibert G., Wheeldon N.M., MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators (2002) Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation, 106(6): 672–678.

Yasunari K., Maeda K., Watanabe T. et al. (2004) Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. J. Am. Coll. Cardiol., 43(11): 2116–2123.

Органопротекторные эффекты фиксированной комбинации валсартана с амлодипином и ее влияние на провоспалительные и метаболические показатели у пациентов с гипертонической болезнью

Л.А. Мищенко, Г.М. Боженко, В.В. Радченко, Е.А. Матова

Резюме. Выраженный антигипертензивный эффект фиксированной комбинации валсартана с амлодипином (препарат Дифорс) позволил достичь целевого уровня артериального давления у 73% пациентов с гипертонической болезнью. Применение препарата способствовало уменьшению выраженности инсулинорезистентности, подавлению активности системного воспаления и регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: артериальное давление, гипертоническая болезнь, фиксированная комбинация валсартана с амлодипином, Дифорс.

Organoprotective effects of the valsartan and amlodipine fixed combination and its effect on pro-inflammatory and metabolic parameters in patients with hypertension

L.A. Mishchenko, G.M. Bozhenko, V.V. Radchenko, O.O. Matova

Summary. Expressed antihypertensive effect of the valsartan and amlodipine fixed combination (drug Difors) allowed to reach the target level of blood pressure in 73% patients with hypertension. Using of the drug contributed to the reduction of the insulin resistance, suppression of systemic inflammation activity and regression of the left ventricular hypertrophy.

Key words: blood pressure, hypertension, valsartan and amlodipine fixed combination, Difors.

Одержано 11.04.2016
DIFO-PUB-032016-002

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

Діфорс 80, Діфорс 160

Р.п. UA/12365/01/02 від 09.07.2012 р.; UA/12365/01/01 від 09.07.2012 р.

Склад. 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану; амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. **Код АТС.** C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки, біліярний цироз печінки або холестази; тяжкі порушення функції нирок та ін.

З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування.