

СКИБЧИК В.А.¹, професор, д.м.н., БАБЛЯК С.Д.²

¹Львівський національний університет імені Данила Галицького

²Львівська обласна клінічна лікарня

АЗІАТСЬКО-ТИХООКЕАНСЬКИЙ ДОСВІД ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ПОЗИЦІОНУВАННЯ ВАЛСАРТАНУ

Резюме. У даній статті розглядаються питання лікування артеріальної гіпертензії у країнах Південно-Східної Азії. Наведено короткий огляд Тайванських рекомендацій з лікування гіпертензії з акцентом на модифікацію способу життя, алгоритм початку фармакологічного лікування, особливості комбінованої терапії при різній супутній патології. Об'єктивно подані результати регіональних досліджень, зокрема, Кіотське дослідження серця. Систематизовано цільові групи пацієнтів, у яких застосування валсартану може мати позитивні клінічні ефекти.

Ключові слова: Тайванські рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії, Кіотське дослідження серця, валсартан.

Фактори ризику у країнах Південно-Східної Азії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є ключовою проблемою охорони здоров'я і провідною причиною загальної смертності у світі. Особливо важливим є адекватний контроль артеріального тиску (АТ) у країнах Тихоокеанського регіону з огляду на чисельність їхнього населення та значну поширеність АГ. Частота цієї патології коливається від 5 до 47 % у чоловіків і від 7 до 38 % у жінок, які проживають у даному регіоні [9]. АГ є відповідальною за виникнення 66 % геморагічних інсультів, 45 % — ішемічних інсультів і 39 % — захворюваності на ішемічну хворобу серця (ІХС). Головні складові серцево-судинної патології в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні є подібні до тих, що зустрічаються в інших популяціях, а саме — АГ, дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет (ЦД) і паління. При поєднанні вищевказаних факторів ризику (ФР) сумарний серцево-судинний ризик значно зростає, але найбільш прогностично несприятливими для осіб, які проживають на східно-азіатських територіях, є високий систолічний АТ (САТ) і ЦД [4]. У Сінгапурському серцево-судинному когортному дослідженні [5] автори після тривалого періоду спостереження за пацієнтами з АГ виявили, що коефіцієнт загальної смертності становив 3,7 (1,3–10,5) за наявності будь-яких 2 додаткових ФР і 6,0 (2,1–17,5) за наявності будь-яких 3 або 4 ФР порівняно з 1,0 в осіб із неускладненою АГ.

Гіпотеза про ефективне зниження АТ, що здійснюється на популяційному рівні, що дозволить суттєво знизити серцево-судинну смертність, була підтверджена у великому японському досліджен-

ні NIPPON DATA 80, яке включало 3161 пацієнта і тривало в середньому 13 років [6]. Однак сумарний серцево-судинний ризик визначається інтегрованим впливом усіх ФР, а тому, на думку китайських кардіологів, ефективний контроль АТ повинен супроводжуватися мультифакторіальним підходом, а клініцисти мусять виявляти й ослабляти або усувати додаткові ФР в осіб з АГ [13].

Подібно до Європейських (2007 р.) чи Американських (2003 р.) настанов із АГ в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні також приймаються відповідні рекомендації. Зокрема хотілося б ознайомити читачів із рекомендаціями Тайванського товариства кардіологів з лікування гіпертензії, які були опубліковані у 2010 році. Процес їх формування має свої передумови. Незважаючи на той факт, що стандартизована за віком частота АГ в Кореї, Таїланді та Тайваню є найнижчою з 7 світових регіонів згідно з визначенням Всесвітнього банку [9], проте вона зростає через поширеність ожиріння й метаболічного синдрому (МС). Тому очікувана частота світової поширеності АГ у 2025 р. 29,2 % може бути перевищена [3]. Впродовж останніх 20–30 років економіка Тайваню швидко розвивалася. Зміни харчових звичок і стилю життя супроводжувалися зростанням серцево-судинної смертності. Проведене в 1996 р. національне дослідження Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) прагнуло визначити частоту АГ, інформованість пацієнтів і ефективність лікування шляхом обстеження понад 9,5 тис. тайванців. Дослідники виявили низьку ефективність антигіпертензивної терапії (АГТ). Зокрема, АТ контролювався лише у 8 % чоловіків і 6 %

Таблиця 1. Вплив модифікації стилю життя на контроль АТ

Позитивні зміни способу життя	Рекомендації	Очікуваний сприятливий вплив на зниження САТ
S — обмеження солі	< 6 г/добу (< 100 ммоль NaCl)	2–8 мм рт.ст.
A — зменшення прийому алкоголю	Чоловіки: < 30 г/добу етилового спирту (< 700 мл/добу пива, < 240 мл/добу червоного вина, < 75 мл/добу віскі або бренді); Жінки: < 20 г/добу етилового спирту (< 470 мл/добу пива, < 160 мл/добу червоного вина, < 50 мл/добу віскі або бренді).	2–4 мм рт.ст.
B — зниження маси тіла	IMT = 18,5–24,9 кг/м ²	1 мм рт.ст.
C — відмова від куріння	Повна абстиненція	Немає чіткого ефекту
D — модифікація харчових звичок	DASH-дієта: багата на фрукти й овочі (8–10 порцій на день), багата на нежирні молочні продукти (2–3 порції на день) + обмеження	10–12 мм рт.ст.
E — введення фізичних навантажень у щоденний стиль життя	Аеробні навантаження, щонайменше 30 хв на день і щонайменше 5 днів упродовж тижня	3–7 мм рт.ст.

Примітки: IMT — індекс маси тіла; DASH — *Dietary Approaches to stop Hypertension* (дієтичні підходи до зупинення гіпертензії).

жінок похилого віку. Ситуація була краща у великих і маленьких містах і на східному узбережжі порівняно з островами та високогірними районами [10]. Це дослідження дало потужний поштовх до вивчення епідеміології діагностики й фармакологічного лікування АГ.

Особливості Тайванських рекомендацій із лікування АГ

Оригінальність Тайванських рекомендацій полягає в розширеному алгоритмі модифікації способу життя [1]. Останній включає 6 пунктів — S-ABCDE з наступною розшифровкою: S — salt restriction (обмеження солі); A — alcohol limitation (зменшення прийому алкоголю); B — body weight reduction (зниження маси тіла); C — cessation of smoke (повна відмова від куріння); D — diet adaptation (модифікація харчових звичок); E — exercise adoption (введення фізичних навантажень у щоденний стиль життя). Очікуваний ефект вищевказаних рекомендацій наведений нижче у вигляді табл. 1.

Чітко та послідовно сформульованими є настанови тайванських кардіологів стосовно початку фармакологічного лікування — PROCEED (український переклад — продовжуй). Вищевказаний алгоритм поданий нижче (з перекладом):

P: Previous experience of patient (Попередній досвід пацієнта)

R: Risk factors (Фактори ризику)

O: Organ damage (Ураження органів-мішеней)

C: Contraindication or unfavorable (Протипоказання або несприятливий вплив)

E: Expert or doctor judgement (Рішення експерта або лікаря)

E: Expense or cost (Витрати або ціна)

D: Delivery and compliance (Роз'яснення і прихильність).

С्वерідними є підходи тайванських кардіологів до комбінованої терапії АГ. Найбільш часто застосовуються такі двокомпонентні стратегії в лікуванні неускладненої АГ: інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) + антагоністи кальцію (АК), блокатори ренін-ангіотензиногену (БРА) + АК, ІАПФ + тiazидні або тiazидоподібні діуретики (ТД), БРА + ТД й АК + ТД. Перші 4 комбінації є традиційними для європейських кардіологів [8], остання набагато рідше використовується на Заході і значно рідше на Сході. Можливо, популярність останньої (АК + ТД) пов'язана з проведенням у Китаї дослідженням FEVER (The Felodipin Event Reduction Study) [7].

Тайванські кардіологи пропонують, на наш погляд, дуже цікаву схему ступеневої АГТ залежно від супутніх клінічних станів. Наведений нижче у вигляді табл. 2 алгоритм на основі консенсусу експертів може бути корисним для практичної роботи українським кардіологам (адапт. з [1]).

Як видно з вищевказаної схеми ступеневого лікування АГ, БРА розглядаються як препарати вибору за наявності ГЛШ, МАУ, після перенесеного ІМ, за наявності ІХС, ХСН, після перенесеного інсульту, при ХЗН, ЦД, а також при ІСГ і МС [1]. Така велика кількість «ніш» застосування БРА (10 позицій) приблизно збігається з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства артеріальної гіпертензії з діагностики і лікування АГ (2007). У них виділені такі клінічні ситуації, при яких призначення БРА є особливо доцільним: серцева недостатність, період після ІМ, МАУ, протеїнурія, діабетична нефропатія, ниркова

Таблиця 2. Схема ступеневої антигіпертензивної терапії

Клінічний стан	Первинний одиничний АГП	Двокомпонентна лікарська комбінація	Трикомпонентна лікарська комбінація
Ураження органів-мішеней: Гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ)	БРА	БРА + ТД	БРА + АК + ТД
МАУ	ІАПФ, БРА	ІАПФ + АК, БРА + АК, ІАПФ + ТД, БРА + ТД	ІАПФ + АК + ТД, БРА + АК + ТД
Безсимптомний атеросклероз	АК	ІАПФ + АК, БРА + АК	ІАПФ + АК + ТД, БРА + АК + ТД
Клінічні події: Перенесений інфаркт міокарда (ІМ)	БАБ, ІАПФ, БРА	ІАПФ + БАБ, БРА + БАБ	ІАПФ + АК, БРА + АК, ІАПФ + ТД, БРА + ТД
ІХС	БАБ, ІАПФ, БРА, АК (довгодіючі)	БАБ + АК, ІАПФ + АК, БРА + АК, ІАПФ + БАБ, БРА + БАБ	ІАПФ + БАБ + ТД, БРА + БАБ + ТД
Хронічна серцева недостатність (ХСН)	БАБ, ІАПФ, БРА, Д	ІАПФ + БАБ, БРА + БАБ, ІАПФ + Д,	ІАПФ + БАБ + АК, БРА + БАБ + АК
Інсульт	ІАПФ, БРА, ТД, АК	БРА + Д, БАБ + Д	ІАПФ + БАБ + Д, БРА + БАБ + Д
Хронічні захворювання нирок (ХЗН)	ІАПФ, БРА, петльовий діуретик (ПД)	ІАПФ + АК, БРА + АК, ІАПФ + ТД, БРА + ТД	ІАПФ + АК + ТД, БРА + АК + ТД
Периферичний атеросклероз	АК	ІАПФ + ПД, БРА + ПД	ІАПФ + ПД + АК БРА + ПД + АК
ЦД	ІАПФ, БРА, прямий інгібітор реніну	ІАПФ + АК, БРА + АК	ІАПФ + АК + ТД, БРА + АК + ТД
Асоційовані стани: Ізольована систолічна гіпертензія (ІСГ)	ТД, АК, БРА	БРА + АК, БРА + ТД, АК + ТД	БРА + АК + ТД
МС	ІАПФ, БРА	ІАПФ + АК, БРА + АК	ІАПФ + АК + альфа- адреноблокатор (ААБ), БРА + АК + ААБ

Примітки: Д — тіазидний діуретик, або петльовий діуретик, або блокатор рецепторів альдостерону (переважно рекомендується); трикомпонентна лікарська комбінація — консенсус експертів; АГП — антигіпертензивний препарат; БАБ — β -блокатори.

недостатність, ГЛШ, пароксизмальна форма фібриляції передсердь, МС, непереносимість ІАПФ [8]. Слід нагадати й абсолютні протипоказання до призначення БРА — вагітність, гіперкаліємія, двосторонній стеноз ниркових артерій.

Цікаво, що в Тайванських рекомендаціях БРА завжди дублюють ІАПФ, але мають перевагу лише в двох ситуаціях — при лікуванні ГЛШ і ІСГ.

Вплив валсартану на прогноз в осіб з АГ

Перед східно-азіатськими кардіологами завжди стояло питання: який антигіпертензивний препарат є найбільш ефективним і безпечним? Відомо, що представники різних етнічних груп по-різному реагують на АГП певних класів. Наприклад, чорношкірі американські пацієнти є менш чутливими до β -блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту порівняно з пацієнтами білої раси. Можливо, це зумовлено генетичними факторами. Тому на Сході вивчають і коментують не лише американські та європейські дослідження (зокрема, LIFE (2002), ALLHAT (2002), VALUE (2004), ASCOT-

BPLA (2005), ONTARGET (2008), ACCOMPLISH (2008)), але й ті, що проводилися в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні (Syst-China (1998), ANBP-2 (2002), STONE (2002), FEVER (2005), Jikei Heart Study (2007), HYJ-CREATE (2009), Kyoto Heart Study (2009) та інші.

Особливо цікавими виявилися результати останнього дослідження, Kyoto Heart Study, що проводилося в Японії і вивчало вплив лікування валсартаном на захворюваність і смертність осіб із неконтрольованою АГ високого ризику [11]. Метою дослідження було визначення ефективності валсартану, що додавався до традиційної терапії пацієнтів із АГ високого ризику, на частоту розвитку ускладнень і смерті. Дане дослідження було багатоцентровим проспективним рандомізованим із відкритим «засліпленням» (PROBE-дизайн). Первинна кінцева точка була комбінованою — фатальні або нефатальні кардіоваскулярні події. Обстежували 3031 японського пацієнта (43 % — жінки, середній вік — 66 років) із неконтрольованою АГ. Вони були рандомізовані приймати або валсартан, або лікування без блокаторів ренін-ангіотензиногену (БРА).

Валсартан додавався до вже раніше призначеної терапії. Дослідження було припинено достроково з етичних причин. Середній період спостереження становив 3,27 року. В обох групах початковий АТ був 157/88 мм рт.ст., а наприкінці спостереження — 133/76 мм рт.ст. У групі валсартану частота виникнення первинної кінцевої точки порівняно зі стандартною терапією була вірогідно меншою (83 проти 55, співвідношення ризику — 0,55 (довірчий інтервал (ДІ) 0,42–0,72, $p = 0,00001$). Крім того, спостерігалось вірогідне зменшення частоти розвитку інсульту (співвідношення ризику — 0,55, $p = 0,015$) і стенокардії (співвідношення ризику — 0,51, $p = 0,011$), нових випадків ЦД ($p = 0,028$). Таким чином, додавання валсартану сприяло поліпшенню контролю АТ і краще запобігало виникненню кардіоваскулярних подій, що не може бути пояснене лише відмінностями в контролі АТ.

Результати дослідження Kyoto Heart Study сприяли зростанню популярності валсартану і його ширшому використанню в японській і азіатській популяціях, де традиційно частіше призначають антагоністи кальцію. В іншому японському дослідженні, де порівнювалися ефекти амлодипіну і валсартану, останній значно краще впливав на МАУ [2].

В Україні БРА, незважаючи на величезну кількість наукових публікацій, використовуються в 10 разів рідше порівняно з ІАПФ [14]. Частково це пояснюється малим досвідом їх використання більшістю кардіологів, частково — відносно високою ціною оригінальних препаратів, що робить їх малодоступними для середньостатистичного українського пацієнта. Зате в США частота призначення ІАПФ лише незначно випереджає БРА, в Італії — однаково, а у Франції БРА впевнено домінують над ІАПФ [12].

У 2008 році в нашій країні був зареєстрований один із перших іноземних генеричних препаратів валсартану — Вальсакор виробництва «KRKA» (Словенія). Доведено, що Вальсакор є біоеквівалентним оригінальному валсартану та відповідає GMP виробництва. Тобто названий БРА не поступається за антигіпертензивною дією оригінальному препарату. Однак більша економічна доступність сприяє покращенню прихильності та підвищенню ефективності лікування АГ і зниженню серцево-судинної захворюваності та смертності.

При АГ Вальсакор призначають одноразово в дозі 80–320 мг/добу; гіпотензивний ефект є дозозалежним і проявляється впродовж 2 годин у більшості пацієнтів, досягаючи максимуму через 4–6 годин і утримуючись понад 24 години. При повторному застосуванні максимальне зниження АТ, як правило, досягається в межах 2–4 тижнів і підтримується на досягнутому рівні. Антигіпертензивний ефект препарату при тривалому прийомі стабільний, оскільки він зумовлений поєднанням зниження загального периферичного судинного опору і регресом патологічного ремоделювання судинної стінки.

Таким чином, Вальсакор є ефективним і безпечним АГП і його широке застосування в кардіології буде сприяти підвищенню ефективності лікування АГ і зниженню серцево-судинної захворюваності і смертності.

Список літератури

1. Chiang C. et al. Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the Management of Hypertension // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2010. — 109(10). — 740–773.
2. Ichihara A. et al. Effects of amlodipine and valsartan on vascular damage and ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* — 2006. — 20. — 787–794.
3. Kearney P.M. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet.* — 2005. — 365. — 217–223.
4. Kengne A.P. et al. Systolic blood pressure, diabetes and the risk of cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — 1205–1213.
5. Lee J. et al. Hypertension, concurrent cardiovascular risk factors and mortality: The Singapore Cardiovascular Cohort Study // *J. Hum. Hypertens.* — 2008. — 22. — 468–474.
6. Lida M.J. et al. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese — Nippon data 80 // *Hum. Hypertens.* — 2003. — 17. — 851–857.
7. Liu L. et al. The felodipine event reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo controlled trial in chinese hypertensive patients — design and principal results // *J. Hypertens.* — 2005. — 23. — 2157–2172.
8. Mancia G. et al. 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.
9. Martiniuk A.L. et al. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region // *J. Hypertens.* — 2007. — 25. — 73–79.
10. Pan W.H. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Taiwan: results of Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) 1993–1996 // *J. Hum. Hypertens.* — 2001. — 15. — 793–798.
11. Sawada T. et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.* — 2009. — 30. — 2461–2469.
12. Stafford R.S. et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Impact of the ALLHAT/JNC7 Dissemination Project on thiazide-type diuretic use. — 2010. — 170(10). — 851–858.
13. Wu Y. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from the China National Nutrition and Health Survey // *Circulation.* — 2006. — 114. — 2217–2225.
14. Сіренко Ю.М. Блокатори рецепторів ангіотензину II в лікуванні артеріальної гіпертензії: міфи та реальність // *Артеріальна гіпертензія.* — 2012. — 4(24). — 125–142.

Отримано 03.11.12 □

Скибчик В.А.¹, професор, д.м.н., Бабяк С.Д.²

¹Львовский национальный университет имени
Данила Галицкого

²Львовская областная клиническая больница

Skybchyk V.A.¹, professor, MD, Bablyak S.D.²

¹Lviv National Medical University
named after Danylo Galitsky

²Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

АЗИАТСКО-ТИХООКЕАНСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ВАЛСАРТАНА

Резюме. В данной статье рассматриваются вопросы лечения артериальной гипертензии в странах Юго-Восточной Азии. Представлен краткий обзор Тайваньских рекомендаций по лечению гипертензии с акцентом на модификацию образа жизни, алгоритм начала фармакологического лечения, особенности комбинированной терапии при различной сопутствующей патологии. Объективно представлены результаты региональных исследований, в частности, Киотское исследование сердца. Систематизированы целевые группы пациентов, у которых применение валсартана может иметь положительные клинические эффекты.

Ключевые слова: Тайваньские рекомендации по лечению артериальной гипертензии, Киотское исследование сердца, валсартан.

ASIAN AND PACIFIC EXPERIENCE IN MANAGEMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSION: POSITION OF VALSARTAN

Summary. This article discusses the issues of hypertension treatment in counties of South-East Asia. A brief review of the Taiwan guidelines for treatment of hypertension, with a focus on lifestyle modification, the algorithm of pharmacological treatment initiation, features of combination therapy in different comorbidity. The results of regional studies, in particular, the Kyoto Heart Study, were presented objectively. Target group of patients in whom the use of valsartan may have positive clinical effects had been systematized.

Key words: Taiwan guidelines for treatment of hypertension, the Kyoto heart study, valsartan.