

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАЛСАРТАНА У КУРЯЩИХ В СРАВНЕНИИ С НЕКУРЯЩИМИ ПАЦИЕНТАМИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

² Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³ Новартис Фарма. Россия 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования

В.И. Подзолков^{1*}, В.А. Булатов², А.В. Вигдорчик³ от имени группы исследователей

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

²Новартис Фарма, Швейцария, CHBS-4002, Базель, WSJ-27.4.37

³Новартис Фарма. Россия 115035 Москва, Садовническая ул. 82, стр.2

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность, переносимость и приверженность лечению валсартаном (Диован, Новартис Фарма) в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России. В исследование были включены 650 пациентов, из них курящих – 268 (41,2%), некурящих – 382 (58,8%). Средний возраст пациентов составил 53,9±0,4 года. Оценка эффективности терапии проводилась по снижению систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) у курящих и некурящих пациентов, доле пациентов, ответивших на проводимое лечение и достигших целевого уровня АД. Безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях. Начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в сутки и могла быть увеличена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана – 320 мг). Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлортиазидом. Также мог быть добавлен амлодипин (5-10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат.

Результаты. Отмечено значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между первым и пятым визитами. Среднее снижение САД в группе курящих пациентов составило 37,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт.ст. (p<0,01). Среднее снижение ДАД в группе курящих пациентов составило 18,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 15,9 мм рт.ст. (p<0,01). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. был достигнут у 96,2% курящих и 96% некурящих пациентов. Количество пациентов, ответивших на терапию в соответствии с заданными критериями, в группе курящих пациентов составило 99%, в группе некурящих – 96,1%.

Заключение. Продемонстрирована одинаковая антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинаций у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, валсартан, курение.

РФК 2010;6(1):29-36

Antihypertensive efficacy of valsartan in smokers versus non-smokers with arterial hypertension: the first results of Russian multicenter open study

V.I. Podzolkov^{1*}, V.A. Bulatov², A.V. Vighdorichik³ on behalf of researchers group

¹ Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

² Novartis Pharma. WSJ-27.4.37, Basel CHBS-4002, Switzerland

³ Novartis Pharma. Sadovnicheskaya ul. 82, stroen. 2, Moscow 115035, Russia

Aim. To study antihypertensive efficacy and safety of valsartan (Diovan, Novartis Pharma) as well as patient's compliance to the mono- or combined valsartan based therapy in smoking vs non-smoking hypertensive patients.

Material and methods. It was a prospective multicenter observation study. 114 doctors from 81 medical institutions of Russia participated in the study. 650 hypertensive patients (41,2% of smokers and 58,8% of non-smokers; age 53,9±0,4 y.o. in average) were included in the study. The evaluation of therapy efficacy was based on analysis of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure (BP) changes and of patient number who answered to the treatment and reached BP target level. Safety and compliance of the treatment also was analyzed. The initial valsartan dose was 80 mg OD and may be increased (up to 320 mg OD) by doctor for achievement of BP target level. A combination of the valsartan with hydrochlorothiazide was also allowed. Amlodipine (5-10 mg/d) or any other antihypertensive also may be added if necessary.

Results. Significant decrease of SBP and DBP was observed in each group between the 1st and 5th visits. SBP decreased by 37,5 mm Hg (p<0,01) in smoking patients and by 37,6 mm Hg (p<0,01) in non-smoking ones. DBP decreased by 18,5 mm Hg (p<0,01) in smoking patients and by 15,9 mm Hg (p<0,01) in non-smoking ones. Differences in SBP and DBP changes were not significant between groups. Target BP level (<140/90 mm Hg) was reached in 96,2% of smokers and in 96% of non-smokers. 99% of smoking patients and 96,1% of non-smoking ones responded to valsartan based therapy according to defined criteria.

Conclusion. Similar antihypertensive efficacy and safety of valsartan mono- and combined therapy was found out in smoking and non-smoking hypertensive patients.

Key words: arterial hypertension, valsartan, smoking.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):29-36

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): podzolkov@list.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний. Эпидемиологические исследования показывают, что ее распространенность достигает 25-30%

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №2

Булатов Владимир Анатольевич, к.м.н., Региональный медицинский директор (респираторное направление)

Вигдорчик Алексей Владимирович, к.м.н., Медицинский советник по кардиологии

в развитых странах мира [1]. В России АГ страдают 37,2% мужчин и 40,4% женщин [2]. Несмотря на успехи клинической медицины и создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов, лечение АГ, как и несколько десятилетий назад, остается непростой задачей. Так, в России лишь 20,5% мужчин и 22,5% женщин, страдающих АГ, получают эффективное лечение. И это при достаточно высокой осведомленности пациентов о своем заболевании (мужчины – 75%, женщины – 80,3%) [2].

Причины эссенциальной АГ полностью не установлены, но хорошо известны факторы риска ее развития. Одним из наиболее важных факторов риска АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний является курение [3-6]. В то время как в странах Европы и США все больше людей отказываются от этой вредной привычки, распространенность курения в России крайне высока. По некоторым данным, до 40-60% взрослого населения курит [7, 8].

Помимо того, что курение является сердечно-сосудистым фактором риска, существуют сведения о том, что у курящих пациентов эффективность антигипертензивной терапии может снижаться. В первую очередь, речь идет о негативном влиянии курения на плеiotропные эффекты, а также способность препаратов уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти [9, 10]. В настоящее время международные и российские рекомендации по диагностике, профилактике и лечению АГ не отдают предпочтения определенному классу антигипертензивных препаратов для лечения курящих пациентов [3-5]. Однако можно предполагать, что блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а также антагонисты кальция обладают рядом преимуществ в лечении данной категории пациентов. В отличие от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — они не вмешиваются в обмен брадикинина и не вызывают сухой кашель; в отличие от бета-адреноблокаторов — не оказывают негативного влияния на бронхиальную проводимость. Однако данные по антигипертензивной эффективности БРА у курящих пациентов в настоящее время практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — изучение антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном (Диован, Новартис Фарма) в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ.

Материал и методы исследования

Настоящее исследование было проспективным многоцентровым наблюдательным и проводилось в соответствии с нормами качественной клинической практики (GCP) и Европейской Директивой по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April). В соответствии с требованиями, предъявляемыми к наблюдательным исследованиям, назначение лекарственной терапии осуществлялось строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению препарата только по зарегистрированным показаниям и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении лекарственной терапии должно было основываться исключительно на медицинских по-

казаниях и решении врача. В исследование включались данные наблюдения пациентов, которым изучаемая лекарственная терапия была назначена лечащим врачом до принятия решения о включении пациента в исследование. В рамках исследования не применялись дополнительные диагностические процедуры (помимо используемых в обычной клинической практике). Интервалы визитов пациента к врачу не являлись фиксированными, но выдерживались с учетом утвержденных медико-экономических стандартов и в соответствии с повседневной клинической практикой.

Исследование было проведено при поддержке компании Новартис Фарма в части планирования исследования, составления протокола и сбора данных, полученных в ходе проведения исследования.

В исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим параметрам:

- снижение от исходного уровня к концу наблюдения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) у курящих и некурящих пациентов;
- различия между степенью снижения САД и ДАД (Δ) от исходного визита к концу наблюдения у курящих в сравнении с некурящими пациентами;
- доля пациентов, ответивших на проводимое лечение (достигших ДАД <90 мм рт.ст. или снижения на 10 мм рт.ст. или более от исходного уровня);
- доля пациентов, достигших целевого уровня АД через 3 месяца лечения: <140/90 мм рт.ст. для общей группы пациентов; <130/80 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом (СД);
- субъективная оценка эффективности терапии исследователем;
- субъективная оценка эффективности терапии пациентом.

Безопасность и переносимость проводимого лечения анализировали согласно сообщениям о нежелательных явлениях с анализом причинной взаимосвязи с принимаемым препаратом. Помимо того, при согласии пациента оценивали влияние терапии на отдельные показатели сексуальной функции с использованием адаптированного Международного Индекса Эректильной Функции, включавшего 5 вопросов.

Приверженность лечению в течение 3 месяцев субъективно оценивали врачи и пациенты как очень хорошую, хорошую, среднюю или низкую.

В наблюдение были включены пациенты (мужчины и женщины) старше 18 лет с подтвержденным диагнозом АГ, которым было показано назначение валсартана (в виде моно- или в составе комбинированной терапии) и препарат был назначен лечащим врачом по медицинским показаниям до принятия решения о

включении пациента в исследование. В исследование не включались пациенты, не желавшие анонимно предоставлять свои медицинские данные, а также лица, имевшие противопоказания к назначению валсартана. В случае если пациенту требовалась комбинированная антигипертензивная терапия, учитывались также известные противопоказания к назначению всех препаратов, входящих в комбинацию.

Продолжительность наблюдения в исследовании составила 12 недель, в течение которых пациент должен был прийти на визиты к врачу около 5 раз (табл. 1).

В исследование включались пациенты с АГ, которым валсартан был назначен впервые. Компания Новартис Фарма не предоставляла препарат для данного исследования, поскольку лечение пациентов осуществлялось в условиях обычной клинической практики и исследование носило наблюдательный характер.

Для пациентов с впервые диагностированной АГ рекомендованная начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в сутки. На любом визите исследования антигипертензивная терапия могла быть усилена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана – 320 мг). Допускалось также назначение комбинации валсартана с гидрохлортиазидом (Ко-Диован, Новартис Фарма) в зарегистрированных дозировках (80/160 мг валсартана и 12,5/25 мг гидрохлортиазида). Также мог быть добавлен амлодипин (5-10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат. Таким образом, врач самостоятельно принимал решение о схеме терапии с применением валсартана в рамках инструкции по применению препарата и национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ.

Для пациентов, получавших антигипертензивную терапию на момент визита 1, по решению врача могла быть назначена комбинация валсартана и гидрохлортиазида (Ко-Диован). В данном случае схему лечения и дозы препаратов выбирал врач с учетом уровня АД, биоэквивалентности препаратов в конкретных дозах, а

также с учетом индивидуальной клинической ситуации.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. Применялась описательная статистика для анализа исходных характеристик исследуемой популяции. Данные представлены в виде процентного распределения признака (пол, факторы риска и т.д.) либо в виде средних значений и стандартной ошибки (показатели АД, частоты сердечных сокращений).

Применялись соответствующие параметрические тесты (критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок) и непараметрические методы (критерий Манна-Уитни, критерий Уилкоксона). Выбор между параметрическими и непараметрическими методами осуществлялся на основании нормальности распределения показателей. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 650 пациентов, из них курящих – 268 (41,2%), некурящих – 382 (58,8%). Средний возраст пациентов составил $53,9 \pm 0,4$ года и статистически значимо не различался между группами пациентов. Соотношение мужчин и женщин в группе курильщиков составило 79,7%/20,3%, среди некурящих преобладали женщины: 39,1%/60,9% ($p < 0,05$). Стаж курения, в среднем, составил $22,09 \pm 0,6$ лет, среднее количество выкуриваемых сигарет – $16,0 \pm 0,5$ в день. Анализ факторов риска и сопутствующих заболеваний установил, что их характер и частота встречаемости существенно не различались между группами пациентов. Наиболее часто как у курящих, так и у некурящих пациентов встречались гипертрофия левого желудочка, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемия. Реже отмечалось наличие хронической сердечной недостаточности, изменений сонных артерий по данным ультразвукового исследования, нарушений сердечного ритма. Различия в частоте встречаемости факторов риска и сердечно-

Таблица 1. Ориентировочная схема визитов пациента к врачу

Визит	1	2	3	4	5
Время	Нед. 0	Нед. 2	Нед. 4	Нед. 8	Нед. 12
Критерии включения/исключения	X				
Согласие пациента	X				
Данные анамнеза	X				
Краткое физикальное обследование	X	X	X	X	X
АД и ЧСС	X	X	X	X	X
Информация о курении	X	X	X	X	X
Сексуальная функция	X				X
Приверженность лечению		X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

Таблица 2. Исходная характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Курящие	Некурящие
Количество включенных пациентов	268 (41,2%)	382 (58,8%)
Средний возраст, лет	51,9±0,6	55,5±0,6
Соотношение мужчины/женщины (%)	79,7/20,3	39,1/60,9*
Стаж курения, лет	22,09±0,6	–
Количество выкуриваемых сигарет в день	16,0±0,5	–
Сердечно-сосудистые заболевания, %	75,6	73,2
Гипертрофия левого желудочка, %	80,4	80,9
Дислипидемия, %	72,6	76,8
Микроальбуминурия, %	14,4	16,1
Изменения сонной артерии, %	22,6	30,9*
Нарушения сердечного ритма, %	21,5	27,0
СД 2-го типа, %	12,2	19,7
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	11,9	11,5
Хроническая сердечная недостаточность, %	29,3	44,5*
Острое / транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, %	3,7	6,6*
Поражение почек, %	11,9	13,7
Поражение периферических артерий, %	17,0	15,0
*p<0,05 курящие vs некурящие		

сосудистых заболеваний между группами были в своем большинстве незначимыми. При этом статистически значимо большая частота некоторых из них у

некурящих пациентов (хроническая сердечная недостаточность, острое/транзиторное нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, изменения сонной артерии) может быть объяснена возможным отказом пациентов от курения при выявлении у них данных заболеваний или факторов риска и «переходом» пациента в категорию некурящих (табл. 2). Кроме того, проведенное исследование носило наблюдательный характер, и исходная информация о наличии признаков поражения органов-мишеней и факторах риска была получена из данных анамнеза, а не путем проведения специального обследования пациентов в рамках исследования.

В табл. 3 представлены основные результаты изменения гемодинамических показателей в течение 12 недель применения валсартана у курящих и некурящих пациентов. Отмечено статистически значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между первым и пятым визитами. Среднее снижение САД в группе курящих пациентов составило 37,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт.ст. (p<0,01). Среднее снижение ДАД в группе курящих пациентов составило 18,5 мм рт.ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 15,9 мм рт.ст. (p<0,01). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Различия в уровне АД отсутствовали на каждом визите (рис. 1).

В обеих группах пациентов при применении терапии, основанной на валсартане, был достигнут хороший контроль АД. Целевой уровень АД<140/90 мм рт.ст. был достигнут у 96,2% курящих и 96% некурящих пациентов. Количество пациентов, ответивших на терапию в соответствии с заданными критериями, в группе курящих пациентов составило 99%, в группе не-

Таблица 3. Основные показатели гемодинамики в течение исследования

Показатель	Курящие n=268	Некурящие n=382	p†
САД (мм рт.ст.), визит 1	163,1±1,15	163,2±0,87	p>0,05
САД (мм рт.ст.), визит 5	125,6±0,74	125,6±1,48	p>0,05
Δ САД (мм рт.ст.), визит 1 – визит 5	-37,5 (p<0,01)	-37,6 (p<0,01)	
Δ САД (%), визит 1 – визит 5	23 (p<0,001)	23,1 (p<0,001)	p>0,05
ДАД (мм рт.ст.), визит 1	97,9±0,52	97,2±0,63	p>0,05
ДАД (мм рт.ст.), визит 5	79,4±0,78	81,3±2,63	p>0,05
Δ ДАД (мм рт.ст.), визит 1 – визит 5	-18,5 (p<0,01)	-15,9 (p<0,01)	
Δ ДАД (%), визит 1 – визит 5	18,9 (p<0,001)	16,3 (p<0,001)	p>0,05
ЧСС, уд/мин, визит 1	76,7±0,64	76,9±1,45	p>0,05
ЧСС, уд/мин, визит 5	68,9±0,87	70,8±2,64	p>0,05
Δ ЧСС, уд/мин, визит 1 – визит 5	-7,8 (p<0,01)	-6,1 (p<0,01)	p>0,05
Ответ на терапию, (%)*	99,0±0,6	96,1±1,04	p>0,05
Достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.), (%)**	96,2±1,2	96,0±1,0	p>0,05
*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт.ст. или снижение на 10 мм рт.ст. или более от исходного уровня;			
**целевой уровень АД <140/90 мм рт.ст. для общей группы пациентов; †р курящие vs некурящие			

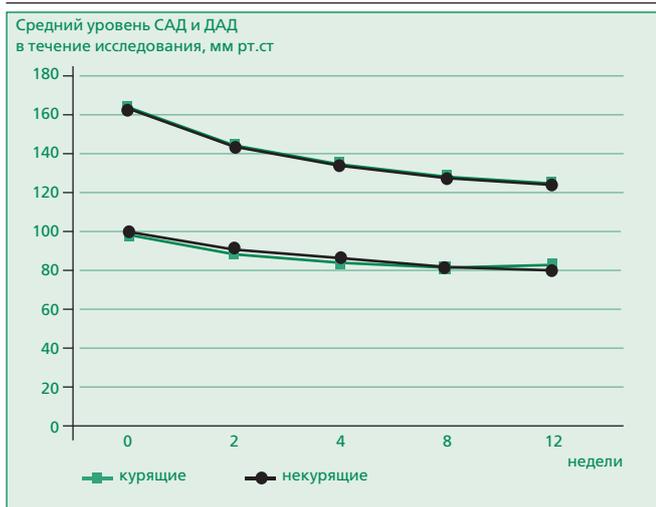


Рисунок 1. Динамика средней величины АД в группах курящих и некурящих пациентов на фоне терапии, основанной на валсартане, в течение 12 недель исследования

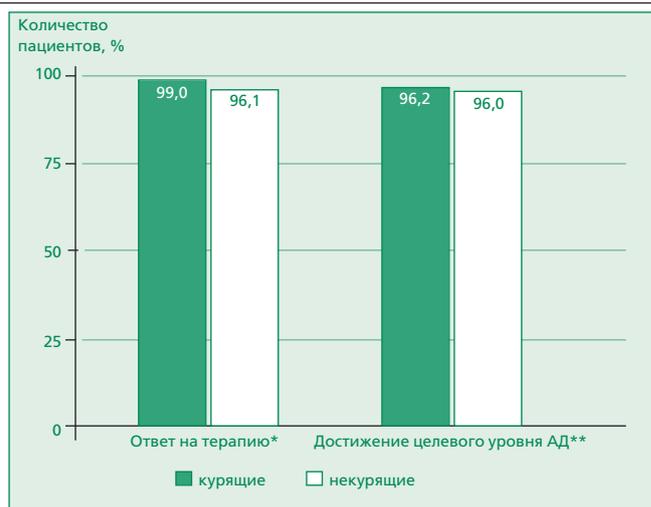


Рисунок 2. Достижение ответа на терапию и контроля АД в процессе исследования*

*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. или более от исходного уровня;
**целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. для общей группы пациентов.

курящих – 96,1% (рис. 2). По этим показателям также не было выявлено статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами пациентов.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в процессе лечения значительно снизилась (на 7,8 и 6,1 ударов в минуту в группе курящих и некурящих пациентов, соответственно), при этом различий между двумя группами выявлено не было.

Таким образом, исследование показало одинаковую антигипертензивную эффективность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинаций у курящих в сравнении с некурящими пациентами с АГ (см. табл. 3).

Особый интерес представляет анализ подгруппы пациентов с СД 2-го типа. В исследовании приняло участие 105 пациентов с СД 2-го типа, из них 33 пациента были курящими и 72 некурящими. Все пациенты, страдавшие СД, находились на комбинированной терапии на основе валсартана. На рис. 3 представлена динамика основных гемодинамических показателей в данной подгруппе.

У некурящих пациентов с СД уровень АД от 1 к 5 визиту значительно снизился со 166,6/97,7 до 126,3/79,3 мм рт.ст., у курящих пациентов – со 161,8/96,8 мм рт.ст. до 128,0/81,9 мм рт.ст. Динамика АД за 12 недель лечения составила, соответственно, в группе некурящих пациентов -40,3/-18,4 мм рт.ст (p<0,01), среди курящих -33,8/-14,9 мм рт.ст. (p<0,01). ЧСС значительно снизилась, соответственно, на 8,5 и 6,2 ударов в минуту.

Целевой уровень АД менее 130/80 мм рт.ст. достигнут у 60,6% курящих и 55,6% некурящих пациентов. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группе курящих пациентов составила 93,9%, в группе некурящих – 94,3% (рис. 4; p>0,05 между двумя ис-

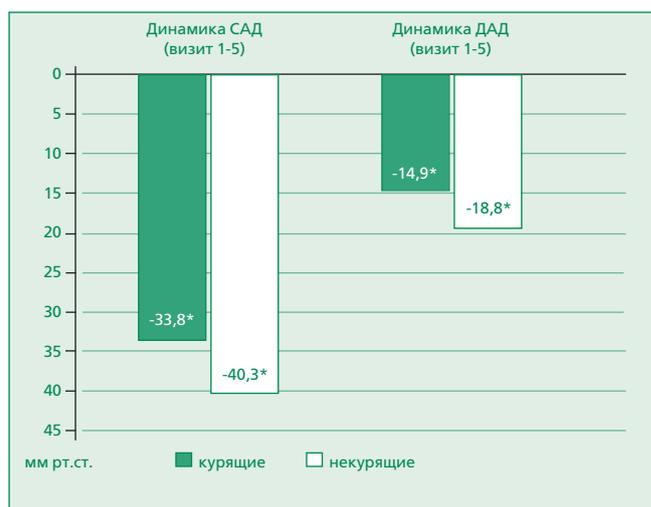


Рисунок 3. Основные показатели гемодинамики в течение исследования в подгруппе пациентов с сахарным диабетом

*-p<0,01 визит 5 vs визит 1 и p>0,05 курящие vs некурящие

следуемыми группами).

Различий в изменении уровня АД между двумя группами пациентов не выявлено. Таким образом, валсартан одинаково эффективно снижал АД у курящих и некурящих пациентов с СД.

Пациенты и врачи одинаково высоко оценили эффективность валсартана в виде моно- или в составе комбинированной терапии: 94,4% пациентов и 95,1% врачей отметили эффективность препарата как «хорошую» и «очень хорошую».

Переносимость лечения была высокой. За время наблюдения не было отмечено случаев серьезных нежелательных явлений. 95,7% пациентов и 96,9% врачей

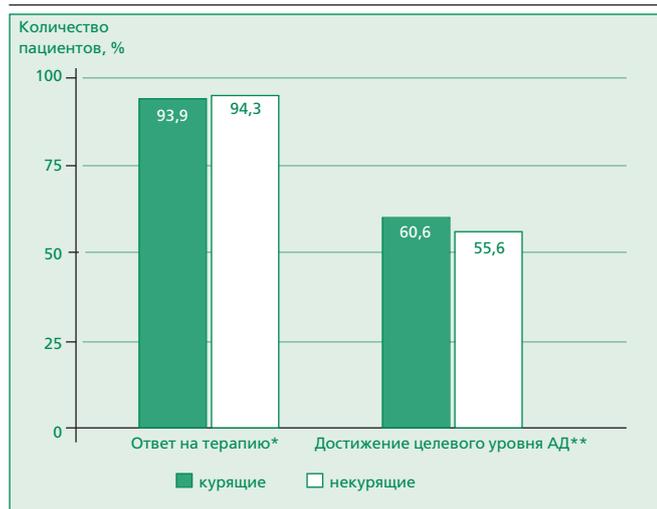


Рисунок 4. Достижение ответа на терапию и контроля АД у пациентов с сахарным диабетом*

*ответ на терапию: достижение ДАД <90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. или более от исходного уровня; **целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом

оценили переносимость терапии как «хорошую» и «очень хорошую». Результаты оценки влияния терапии на отдельные показатели сексуальной функции, проведенной в рамках данного исследования, будут представлены в отдельной публикации.

О «хорошей» и «очень хорошей» приверженности лечению терапии, основанной на валсартане, сообщили 93,1% пациентов и 92,9% врачей.

Обсуждение

Валсартан обладает отчетливым дозозависимым антигипертензивным эффектом, подтвержденным в многочисленных клинических исследованиях. При однократном приеме препарат контролирует АД в течение 24 часов, не нарушая циркадный профиль АД. При этом возможен прием препарата как утром, так и вечером [11, 12]. Эффективность валсартана, по меньшей мере, сопоставима с другими классами препаратов: ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, диуретиками, бета-адреноблокаторами, а также другими представителями класса БРА. По данным некоторых исследований, по антигипертензивной эффективности валсартан превосходит некоторые ингибиторы АПФ и ряд БРА [13, 14].

Настоящее исследование подтвердило уже известную высокую эффективность терапии, основанной на валсартане, у пациентов с АГ. При этом впервые показано, что препарат одинаково эффективен у курящих и некурящих пациентов с АГ: среднее снижение АД в группе курящих пациентов составило 37,5/18,5 мм рт.ст., в группе некурящих пациентов – 37,6/15,9 мм рт.ст. Доля пациентов, ответивших на терапию, в группе курящих пациентов составила 99,0%, в группе некурящих – 96,1%. Весьма высокой оказалась эффективность валсартана у пациентов с СД: более чем у 50%

пациентов удалось добиться целевого уровня АД <130/80 мм рт.ст. При этом не было различий по степени снижения АД и проценту пациентов, достигших контроля АД, между курящими и некурящими пациентами.

Таким образом, можно говорить о том, что на эффективность валсартана не оказывает влияния такой распространенный сердечно-сосудистый фактор риска, как курение.

Хорошо известно, что курение является важнейшим фактором риска развития АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, и именно с отказа от данной вредной привычки следует начинать лечение. Тем не менее, борьба с курением является сложной социальной и медицинской задачей, стратегически не решенной на данный момент в России. Имеются данные о том, что курение может отрицательно влиять на некоторые эффекты антигипертензивной терапии, в том числе БРА. Так, в исследовании SM Kyvelou et al. было продемонстрировано выраженное снижение АД при применении БРА в монотерапии или в комбинации с диуретиком [9]. АД снизилось со 163,9/100,7 до 131,6/82,8 мм рт.ст. в течение 4 недель. Не было выявлено различий антигипертензивной эффективности между курящими и некурящими пациентами, что совпадает с результатами нашего исследования. Однако в работе [9] отмечено, что снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка и амилоида А сыворотки у курящих пациентов было статистически значимо меньше, чем у некурящих.

В исследовании LIFE показано, что БРА лозартан превосходит бета-адреноблокатор атенолол в снижении риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка. Проведенный субанализ этого исследования показал, что данный результат был также подтвержден в подгруппе никогда не куривших пациентов. При анализе курящих пациентов данное доказанное преимущество лозартана над атенололом не достигло уровня статистической значимости, что может свидетельствовать о существенном негативном влиянии курения на эффективность антигипертензивной терапии. Также в данном субанализе было еще раз подтверждено, что сам факт курения значимо ухудшал прогноз у пациентов с АГ и гипертрофией левого желудочка вне зависимости от назначенного лечения, что еще раз подтверждает необходимость борьбы с этим фактором риска [10].

В исследовании VALIANT у пациентов с инфарктом миокарда была доказана эквивалентность валсартана и ингибитора АПФ каптоприла в снижении риска сердечно-сосудистых событий. В этом исследовании не изучалось влияние курения на эффективность терапии, но в дополнительном анализе было показано, что у молодых пациентов (18-45 лет), в отличие от пациентов

старшего возраста, курение статистически значимо ухудшало прогноз, что подчеркивает важность коррекции этого фактора риска именно у молодых пациентов [15].

Таким образом, курение может оказывать существенное влияние на эффективность антигипертензивных препаратов, в том числе ограничивать их плейотропные эффекты и даже нивелировать позитивное влияние лечения на сердечно-сосудистый прогноз. Следовательно, курение остается тем фактором риска, который необходимо обязательно исключать у пациентов с АГ, даже несмотря на высокую антигипертензивную эффективность современных препаратов.

Интересные данные были получены в субисследовании VALUE. Как известно, в исследовании VALUE валсартан и амлодипин оказались одинаково эффективными в снижении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [16]. В субанализе было показано, что курение не оказывает значимого влияния на эффективность валсартана в сравнении с амлодипином в предотвращении риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти, т.е. совпадает с результатами основного исследования [17]. Нами также не было выявлено различий антигипертензивной эффективности валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами. С учетом перечисленных выше результатов некоторых исследований можно также предположить, что отдельные препараты (в частности валсартан, амлодипин) могут иметь преимущества при применении у курящих пациентов с АГ.

Хорошо изучена и многократно доказана не только антигипертензивная эффективность валсартана, но и его способность улучшать сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с АГ (VALUE) [16], сердечной недостаточностью (VAL-HeFT) [18], инфарктом миокарда (VALIANT) [15] и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (JIKI HEART Study, KYOTO HEART Study) [19]. Суммарно в исследования валсартана с изучением влияния препарата на риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти было включено более 50 000 пациентов.

Завершившееся в 2009 году исследование KYOTO Heart Study следует упомянуть отдельно. Оно было инициировано и проведено независимыми исследователями в Японии и ставило целью изучить влияние на риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти режимов терапии с добавлением валсартана в сравнении с режимом без включения БРА [20]. В обеих группах лечения исходная терапия не отменялась и могла включать любые антигипертензивные препараты, кроме БРА. Исследование включило 3031 пациента и было досрочно завершено через 3,27 года ввиду значимого преимущества терапии на основе валсартана. В исследовании было отмечено существенное снижение риска сер-

дечно-сосудистых осложнений (первичная конечная точка исследования) на 45% ($p < 0,00001$), инсульта — на 45% ($p < 0,0149$), стенокардии — на 49% ($p < 0,0106$), а также снижение риска новых случаев СД на 33% ($p < 0,0282$). Важно, что между группами лечения не было значимых различий в уровне исходного АД и его динамики в процессе наблюдения. Средний уровень АД менее 140/80 мм рт.ст. был достигнут уже в течение первых 6 месяцев терапии. Таким образом, применение валсартана позволило существенно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с терапией, не включавшей БРА. При этом отсутствие различий в динамике АД между группами сравнения позволяет говорить о том, что снижение риска не зависит от гипотензивного эффекта валсартана.

Настоящее исследование подтвердило высокую переносимость лечения на основе валсартана. Более 95% пациентов и врачей оценили ее как «очень хорошую» или «хорошую». Крайне высокой оказалась и приверженность терапии.

Действительно, одной из характерных отличительных особенностей и своеобразной «визитной карточкой» БРА является отличная переносимость с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо, что ведет к лучшей приверженности пациента лечению. В работе BS Bloom et al., включившей более 20 тысяч больных АГ, из пациентов, которым назначали диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, через 1 год лечения на терапии остались, соответственно, 38, 43, 50 и 58%. Для БРА этот показатель составил 64% ($p = 0,007$ в сравнении с ингибиторами АПФ) [21]. Более того, доказано позитивное влияние валсартана на такой важнейший аспект качества жизни, как сексуальная функция у мужчин и женщин с АГ [22-24], что также может являться одним из значимых факторов, объясняющих максимально длительное сохранение пациентами приверженности назначенному лечению.

Настоящее исследование имеет и некоторые ограничения, связанные с его дизайном. Исследование не было рандомизированным, открытым и наблюдательным, что может ограничивать интерпретацию результатов эффективности и переносимости ввиду отсутствия группы контроля и, как правило, меньшей частоты сообщения о нежелательных явлениях. С другой стороны, подобный дизайн исследования позволяет получить большой массив данных и дает лучшее представление о применении антигипертензивной терапии в реальной повседневной клинической практике России.

Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и переносимость валсартана в виде моно- или в составе ком-

бинированной терапии. Полученные данные свидетельствуют о сходной антигипертензивной эффективности препарата у курящих и некурящих пациентов с АГ.

Таким образом, эффективность применения валсартана не зависит от наличия такого фактора риска, как курение, что существенно расширяет возможности его использования у пациентов с АГ. Вместе с тем, курение является важнейшим сердечно-сосудистым фактором риска, способным ограничивать эффективность антигипертензивной терапии. Поэтому фармакотерапия АГ должна обязательно дополняться борьбой с курением с целью максимального улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов.

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования

Врачи-участники: Андриянов М.Т., Анфалова Л.К., Багдулина Е.Н., Бевзо Г.В., Бикбаева Г.М., Борушнова О.В., Борщев А.В., Брыков С.А.,

Булашова О.В., Булыгина Е., Валова М.П., Варнакова Л.Н., Васильева О.А., Велижанина И.А., Владимирский В.Е., Воронкова Н.Б., Гзоган М.Н., Главатских И.А., Глебова С.А., Глухова М.М., Глуценко Н.П., Горбачева Е.В., Горбунова Е.Н., Гуминиченко Г.Е., Евтева Е.П., Елисева Н.П., Еременко И.А., Ефимова Н.В., Жевагина И.А., Жукова У.Н., Запольских Л.Г., Затонский С.А., Зотова Е.В., Иванова В.Е., Иванов Л.П., Иволгин Е.М., Игнатова И.В., Калюта В.А., Карандасова Л.М., Карпук В.И., Карташова Л.В., Картина Н.П., Киракозов Д.А., Кириллов Д.А., Колесникова И.Е., Комаров А.А., Котовская Л.И., Кротикова Е.А., Кузнецова Е.А., Кунах Е.А., Куприянова Н.В., Куратникова Е.Н., Курочкина С.Д., Лазанович В.В., Ларионова А.П., Липчанская Т.П., Малахова Е.В., Манафова Н.П., Мангушева А.Р., Мауричева Т.Г., Набоких Н.Б., Николаева И.В., Нимакаева Г.Р., Новрузова З.М., Орлов А.Г., Остроушко Н.И., Пархандеева Т.С., Пасечная Н.А., Пахомова А.Л., Пендюх С.В., Пирогов А.Л., Полякова Т.Ф., Попова О.В., Поспелова Н.В., Разумовский И.Э., Рапацкая М.М., Ревенкова Н.Н., Савельева Н.Ю., Самарина Н.П., Сафронов В.Ю., Свистунова Л.Н., Семухина Е.Н., Синельникова А.Г., Синотова Т.Н., Соколов А.И., Соколова Е.А., Сторчевой А.А., Стрельцова О.В., Стырова Т.К., Тихомирова Ю.И., Ткачева О.М., Фахретдинова Е.Р., Филиппова Э.В., Фрид С.А., Хайло Н.В., Хартова Н.В., Химушкина Е.Ю., Хомякова Н.Г., Царева Е.Е., Цветкова Л.А., Чаадаева М.И., Чашина О.И., Черныш В.Н., Шалишев И.Г., Шатунова И.М., Шашкова Т.В., Шелехова М.Б., Шиганова Г.М., Шошина И.Н., Шуркевич Н.П., Щербак М.Ф., Щукина Г.И., Ямилова А.Г., Янина Ю.А.

Литература

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006;(4):45-50.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008;7(6 приложение 2):1-32.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
- Bobak M., Gilmore A., McKee M. et al. Changes in smoking prevalence in Russia, 1996-2004. *Tob Control* 2006;15(2):131-5.
- Schnoll R.A., Engstrom P.F., Subramanian S. et al. Prevalence and correlates of tobacco use among Russian cancer patients: implications for the development of smoking cessation interventions at a cancer center in Russia. *Int J Behav Med* 2006;13(1):16-25.
- Kyvelou S.M., Vyssoulis G.P., Karpanou E.A. et al. Beneficial effects of angiotensin II type 1 receptor blocker antihypertensive treatment on inflammation indices: the effect of smoking. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9(1):21-7.
- Reims H.M., Oparil S., Kjeldsen S.E. et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2004;13(6):376-84.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42(3):283-90.
- Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Treatment of non-dipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens* 2005;23(10):1913-22.
- Calvo C., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Effects of telmisartan 80 mg and valsartan 160 mg on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2004;22(4):837-46.
- Fogari R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Efficacy of losartan, valsartan, and telmisartan in patients with mild to moderate hypertension: A double-blind, placebo-controlled, crossover study using ambulatory blood pressure monitoring. *Current Therapeutic Research* 2002;63(1):1-14.
- 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;349(20):1893-906.
- 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;363(9426):2022-31.
- Zanchetti A., Julius S., Kjeldsen S. et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24(11):2163-8.
- Cohn J.N., Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345(23):1667-75.
- Mochizuki S., Dahlof B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571):1431-9.
- Sawada T., Yamada H., Dahlof B. 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(20):2461-9.
- Bloom B.S. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
- Fogari R., Preti P., Derosa G. et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):177-80.
- Fogari R., Zoppi A., Poletti L. et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study. *Am J Hypertens* 2001;14(1):27-31.
- Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. Effect of valsartan and atenolol on sexual behavior in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2004;17(1):77-81.

Поступила 25.01.2010
Принята в печать 02.02.2010