

АМЛОДИПИН+ВАЛСАРТАН

1. Амлодипин+Валсартан.

2. Эксфорж.

3. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (Гипотензивные средства).

4. Комбинированное гипотензивное средство.

Амлодипин - блокатор кальциевых каналов III поколения, ингибирует трансмембранное поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов, расслабляя их. Снижает ОПСС, что способствует снижению артериального давления (в положении лежа и стоя). ЧСС и концентрация катехоламинов при длительном применении существенно не изменяется. Повышается скорость клубочковой фильтрации и эффективный почечный кровоток плазмы без изменения фильтрационной способности почек и протеинурии.

У пациентов с нормальной функцией левого желудочка изменяются гемодинамические показатели сердца в покое и при физической нагрузке: незначительно повышается сердечный индекс без изменения максимальной скорости нарастания давления и конечно-диастолического объема в левом желудочке. Снижение АД не сопровождается отрицательным инотропным действием даже при одновременном применении с β -адреноблокаторами. Не изменяются функция SA узла, AV проводимость.

Валсартан - специфический блокатор AT1 рецепторов ангиотензина II. Увеличение ангиотензина II может стимулировать незаблокированные AT2 рецепторы, которые противодействуют эффектам стимуляции AT1-рецепторов. Средство валсартана к рецепторам подтипа AT1 в 20 тыс. раз выше, чем к рецепторам подтипа AT2. Не ингибирует АПФ, не способствует накоплению брадикинина или субстанции P, поэтому развитие сухого кашля маловероятно. Не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы др. гормонов или ионные каналы, имеющие важное значение для регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Снижение АД не сопровождается изменением ЧСС.

Комбинация двух препаратов усиливает гипотензивный эффект по сравнению с таковым на фоне монотерапии каждым препаратом.

5. Уровень убедительности доказательств А. По препарату проведены мультицентровые, рандомизированные контролируемые исследования (2 плацебо-контролируемых и 3 активно контролируемых). Всего в регистрационных исследованиях приняли участие 5182 пациента в возрасте от 18 до 92 лет. Препарат доказал свою эффективность в отношении снижения АД, при этом комбинация амлодипин + валсартан была достоверно эффективнее монотерапии валсартаном или амлодипином, $p < 0,05$.

6. Стоимость фиксированной комбинации амлодипин+валсартан ниже, чем свободной комбинации указанных препаратов. Разница в стоимости фиксированной комбинации амлодипин+валсартан и свободной комбинации колеблется от 8 до 48,8% в зависимости от конкретного препарата амлодипина. Если сравнивать стоимость комбинации амлодипин+валсартан 10/160 мг и оригинальных средств валсартан

(Диован) и амлодипин (Норваск) в эквивалентных дозировках, то на средства, отпущенные на лечение 100 больных с помощью свободной комбинации можно лечить 148 больных амлодипином+валсартаном.

7. Фармакокинетика амлодипина и валсартана имеет линейный характер.

Амлодипин: биодоступность – 64-80% (не изменяется при приеме пищи). T_{Cmax} - 6-12 ч. Объем распределения - 21 л/кг. T_{Css} - 7-8 дней. Связь с белками – 97,5%. 90% метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов. При печеночной недостаточности клиренс снижается, что приводит к повышению AUC на 40-60%. У пожилых пациентов клиренс снижается незначительно, соответственно увеличивается AUC и $T_{1/2}$. Выведение носит двухфазный характер с конечным $T_{1/2}$ - 30-50 ч. Выводится почками (10% - в неизменном виде, 60% - в виде метаболитов).

Валсартан: биодоступность - 23%. T_{Cmax} - 2-3 ч. При приеме с пищей биодоступность снижается по значению AUC на 40%, по значению C_{max} на 50%. Через 8 ч данные показатели сходны как после приема с пищей, так и при приеме натощак. Снижение AUC не влияет на терапевтический эффект.

При слабой и умеренной печеночной недостаточности биодоступность и AUC увеличиваются в 2 раза. Объем распределения (при в/в введении) - 17 л. Связь с белками - 94-97%, преимущественно с альбумином. Метаболизм не выражен. В виде метаболитов определяется 20% препарата от принятой дозы, фармакологически активный гидроксильный метаболит - менее 10% от AUC. При в/в введении плазменный клиренс - 2 л/ч, почечный клиренс – 0,62 л/ч (около 30% общего клиренса). Фармакокинетика имеет нисходящий многоэкспоненциальный характер (с $T_{1/2}$ - менее 1 ч и около 9 ч). Конечный $T_{1/2}$ - 6 ч. Выводится в неизменном виде через кишечник (83%), почками (13%).

Амлодипин + валсартан: всасывание эквивалентно биодоступности каждого препарата в отдельности. C_{max} амлодипина + валсартана - 6-8 ч и 3 ч соответственно.

8. Артериальная гипертензия.

9. Гиперчувствительность, односторонний или двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерий единственной почки, недавно перенесенная трансплантация почки, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); беременность, период лактации.

10. Степень снижения систолического и диастолического АД в мм рт. ст. от исходного уровня; количество больных, у которых препарат вызвал достижение целевого АД.

11. Внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке 1 раз в сутки (амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг).

12. Симптомы: валсартан - выраженное снижение АД, головокружение; амлодипин - чрезмерная периферическая вазодилатация, рефлекторная тахикардия, выраженное и длительное снижение АД вплоть до развития шока с летальным исходом.

Лечение: индукция рвоты (если препарат принят недавно), промывание желудка, прием активированного угля в течении 2 ч после приема амлодипина. При выраженном снижении АД необходимо поместить пациента в горизонтальное положение с приподнятыми ногами; контроль функции сердечно-сосудистой системы, дыхательной и мочевыделительной систем, ОЦК; возможно применение вазоконстрикторов (с осторожностью), в/в кальция глюконат.

13. При комбинированной терапии амлодипин + валсартан достигается контроль АД с меньшей вероятностью развития отеков, чем при монотерапии амлодипином.

Перед началом терапии препаратом, в случае необходимости отмены β -адреноблокаторов, их дозу уменьшают постепенно (для предотвращения развития синдрома «отмены»).

При снижении ОЦК или гипонатриемии (на фоне приема диуретиков), при приеме блокаторов ангиотензиновых рецепторов возможно развитие симптоматической артериальной гипотензии, поэтому перед началом лечения следует провести коррекцию гипонатриемии или снижения ОЦК, или начинать терапию под медицинским наблюдением.

14. Пациентам с ХПН (клубочковая фильтрация более 30 мл/мин), печеночной недостаточностью (в т.ч. с явлениями холестаза), пожилым пациентам изменений дозы не требуется.

С осторожностью применять при печеночной недостаточности (особенно при обструктивных заболеваниях желчных путей), ХПН (клубочковая фильтрация менее 10 мл/мин), митральном или аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии, гиперкалиемии, гипонатриемии и/или снижении ОЦК.

Учитывая механизм действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить риск для плода. При непреднамеренном приеме валсартана у беременных женщин описаны спонтанные аборт, маловодие и нарушения функции почек у новорожденных, поэтому в случае наступления беременности в период лечения препарат следует немедленно отменить.

15. Аллергические реакции: реакции гиперчувствительности.

Со стороны нервной системы: головная боль; головокружение (в т.ч. на фоне ортостатической гипотензии), сонливость, парестезии; тревожность.

Со стороны органов чувств: нарушения зрения, шум в ушах; головокружение вестибулярного генеза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия; обморок, выраженное снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: кашель, боль в глотке и гортани.

Со стороны пищеварительной системы: диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость во рту.

Со стороны кожных покровов: кожная сыпь, эритема; гипергидроз, сыпь, зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: отечность суставов, боль в спине, артралгия; мышечные спазмы, ощущение тяжести во всем теле.

Со стороны мочеполовой системы: поллакиурия, полиурия, эректильная дисфункция.

Прочие: назофарингит, грипп, пастозность или отек лица, периферические отеки, повышенная утомляемость, «приливы» крови к коже лица, астения, ощущение жара.

Лабораторные показатели: гиперазотемия (более 3,1 ммоль/л).

16. Лекарственные средства, влияющие на концентрацию K^+ (в т.ч. калийсодержащие биологически активные добавки, калийсберегающие диуретики, калийсодержащие заменители соли, гепарин) - риск развития гиперкалиемии; необходим контроль концентрации K^+ в крови.

17. Не применяется.

18. Пациента информируют о режиме приема препарата, дозировании, возможных осложнениях. Следует немедленно прекратить прием препарата в случае наступления беременности.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг+80 мг; 5 мг+160 мг; 10 мг+160 мг.

Фирмы: Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

21. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 2 года.