

## ЭФФЕКТИВНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ КОМБИНАЦИЯ *ВАЛСАРТАН* И *ГИДРОХЛОРТИАЗИД*: «КО-ВАЛСАРТАН» (РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ)

Е.В.Кравченко

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», г. Минск, Республика Беларусь

*Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный управляемый фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. У значительного числа пациентов с АГ проводится комбинированная терапия, которая вызывает более эффективное снижение артериального давления (АД) по сравнению с монотерапией. «КО-ВАЛСАРТАН» производства Государственного предприятия «АКАДЕМФАРМ» (Республика Беларусь) – современное, безопасное, эффективное и доступное по цене лекарственное средство для комбинированной терапии АГ. Подтверждена биоэквивалентность «КО-ВАЛСАРТАНА» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «NOVARTIS PHARMA STEIN AG», Швейцария).*

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – самый распространенный управляемый фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. По прогнозам европейских экспертов, к 2025 году 29,0% мужчин и 29,5% женщин в мире будут иметь АГ, однако распространенность может существенно различаться в различных регионах Европы и мира [1]. На распространенность АГ в популяции влияют различные факторы, как личностные, так и действующие на уровне каждой семьи и всего населения в целом (в том числе: уровень осведомленности, характер питания, образ жизни, соблюдение санитарных норм и доступность медицинских услуг, социально-экономические условия, влияющие на степень уязвимости к воздействию факторов риска) [5]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Республике Беларусь, показывают следующее: в 2013г. впервые выявлено 135765 пациентов с АГ (2012г. – 144230), «чистая» АГ отмечена в 37,8% случаев, АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС) – в 34,3%, цереброваскулярные болезни с АГ – в 25,5% случаев. На 01.01.2014г. на диспансерном учете в Республике Беларусь состояло 1230850 пациентов с АГ [5].

Основная цель лечения пациентов с АГ заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуются не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска, предупреждение и замедление темпа прогрессирования и/

или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний – ИБС, сахарного диабета (СД) и т.д. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только «жесткий» контроль АД может достоверно снизить частоту ССО (инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности) у пациентов с АГ. Чтобы облегчить задачу достижения желаемого уровня АД, антигипертензивную терапию следует начинать еще до развития выраженных изменений сердечно-сосудистой системы [1].

При лечении АГ используются монотерапия или комбинации из 2, 3 и более антигипертензивных препаратов. В последние годы в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии [1, 7, 12, 17]. Преимуществом комбинированной терапии является усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические звенья АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД [3] и позволяет достигать целевых уровней АД более чем у 80% пациентов [1], включая лиц с высокими значениями АД. Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, нежели повышение дозы одного препарата [18]. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [6].

Комбинирование двух антигипертензивных препаратов может быть полезным и при начале лечения, особенно у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, для которых необходим скорейший контроль АД (отмечен более быстрый ответ у большого числа пациентов) [1].

При комбинированной терапии имеет место минимизирование числа побочных эффектов [3], в том числе, вследствие ограничения лекарственных взаимодействий, лимитирующих снижение АД.

Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в фиксированной дозе и/или «в одной таблетке» повышает приверженность больных к лечению [1, 6], в частности, за счет меньшей вероятности ухудшения приверженности терапии при многочисленных сменах препаратов. Недавние исследования показали, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем лица, которым назначена любая монотерапия [9].

Недостаток начальной комбинированной фармакотерапии заключается в том, что один из препаратов (неизвестно, какой именно) может быть неэффективным [7].

Под руководством Европейской Лиги по АД проведено международное исследование ВР-СаRE (контроль АД), целью которого был анализ качества обследования и лечения больных АД в 9 европейских странах. В Республике Беларусь в данное исследование было включено 3219 пациентов с АД из г. Минска и областных центров. Анализ назначаемой антигипертензивной терапии показал, что лечение пациентов с АД в Республике Беларусь проводится современными препаратами, в 80,4% назначается комбинированная терапия, что сопоставимо с результатами лечения в других европейских странах [5].

Присутствие на белорусском фармацевтическом рынке как оригинальных, так и генерических фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет упростить выполнение современных международных и национальных стандартов лечения АД [1, 7], в соответствии с которыми назначение комбинированной терапии показано значительному числу пациентов с АД, особенно – пациентам высокого кардиоваскулярного риска или с очень высоким исходным АД [7]. Выбор конкретной комбинации осуществляется на основании современных рекомендаций по лечению АД с учетом многих факторов, таких как степень риска пациента, наличие у него сопутствующих патологических состояний или риска их развития [8].

Комбинации антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возмож-

ные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов [1]. К числу таких эффективных рациональных комбинаций относится комбинация диуретик (гидрохлортиазид) и антагонист рецепторов ангиотензина II (валсартан) – активные вещества лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН». «КО-ВАЛСАРТАН» отвечает современному требованию: «Когда это возможно, предпочтение отдается комбинации препаратов в фиксированной дозе (или одной таблетке), поскольку упрощение лечения имеет больше шансов к повышению приверженности пациентов» [1]. По имеющимся клиническим данным, представленным в Национальных рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике АД (2010г.), в случае применения комбинации диуретика с антагонистом рецептора ангиотензина в особенно выраженной степени наблюдается снижение осложнений [1].

*Валсартан* является активным при приеме внутрь селективным блокатором (антагонистом) рецепторов ангиотензина II (БРА). В связи с отсутствием влияния на АПФ не потенцируются эффекты брадикинина и субстанции Р, поэтому при приеме лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН» маловероятно развитие сухого кашля. Валсартан не вступает во взаимодействие и не блокирует рецепторы других гормонов или ионные каналы, участвующие в регуляции функций сердечно-сосудистой системы. При лечении АД валсартан снижает АД, не влияя на частоту сердечных сокращений. После приема внутрь разовой дозы препарата антигипертензивный эффект развивается в течение 2ч, а максимальное снижение АД достигается в течение 4–6ч; антигипертензивное действие сохраняется более 24ч. При повторных назначениях валсартана максимальное снижение АД, вне зависимости от принятой дозы, обычно достигается в пределах 2–4 недель и поддерживается на достигнутом уровне в ходе длительной терапии [2].

При выборе рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов необходимо учитывать доказательства, полученные для отдельных их компонентов. Так, у современных представителей класса БРА показано наличие органопротекторных свойств и позитивное влияние на прогноз пациентов с АД [8]. К дополнительным свойствам БРА (присущим только этому классу лекарственных средств и ингибиторам АПФ) относится эффект снижения протеинурии, а также улучшение исходов при хронической сердечной недостаточности [7]. Валсартан характеризуется широкими показаниями к применению, имеет доказательную базу эффективности и

безопасности при лечении пациентов с АГ и сопутствующими состояниями – хронической сердечной недостаточностью (ValHeFT), нарушениями ритма сердца (ValHeFT и VALUE), СД 2 типа и признаками поражения почек (MARVAL) [8]. Валсартан – единственный БРА, для которого доказана эффективность в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией левого желудочка сердца (исследование VALIANT), и рекомендованный к применению у таких лиц [8]. Получены также данные, подтверждающие способность валсартана снижать риск рестенозов стентов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий (исследования ValPREST и VALVACE) [8]. Вышеперечисленные исследования стали одной из причин пересмотра отношения к представителям группы БРА учеными и практикующими врачами, которые все чаще рассматривают эти препараты не только как альтернативу ингибиторам АПФ, но и как осознанный оптимальный выбор в определенных ситуациях [8].

Дополнительным положительным свойством валсартана является то, что он не подвергается метаболизму в печени и не ухудшает ее функциональное состояние в отличие от пролекарств-сартанов, которые становятся активными после метаболических превращений в печени. Соответственно, при лечении АГ лицам с патологией печени предпочтение может быть отдано активному БРА валсартану, который выводится в неизменном виде. Валсартан также не влияет на активность печеночного цитохрома P450, что определяет низкий риск взаимодействия его с другими лекарственными средствами [4].

При добавлении к валсартану гидрохлортиазида усиливается гипотензивный эффект, при этом имеет место дозозависимый характер терапевтического действия. Так, при применении комбинации валсартана в дозе 80мг и гидрохлортиазида в дозе 12,5мг САД снижается на 16,5, а ДАД на 11,8мм рт.ст. При комбинации валсартана в дозе 160мг и гидрохлортиазида в дозе 25мг САД снижается на 22,5, а ДАД на 15,3мм рт.ст. (J.Benz et al., 1998).

*Гидрохлортиазид* – тиазидный диуретик. Механизм действия связан с угнетением насоса  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ . В результате диуретического действия наблюдается уменьшение объема циркулирующей плазмы, вследствие чего повышаются активность ренина, секреция альдостерона, выведение калия с мочой. Взаимосвязь между ренином и альдостероном опосредуется ангиотензином II, потому назначение антагониста рецепторов ангиотензина II уменьшает потери калия, связанные с применением тиазидного диуретика [2].

В настоящее время оспорено утверждение, что такие диуретики, как хлорталидон или индапамид, более предпочтительны, чем традиционные тиазидные диуретики типа гидрохлортиазида [14]. Ранее утверждалось, что данных, подтверждающих преимущества начальной терапии малыми дозами гидрохлортиазида в отношении клинических конечных точек не существует [14]. Однако это мнение не подтвердилось при более всестороннем анализе существующих фактов [19, 20]. В мета-анализах, в которых был сделан вывод, что гидрохлортиазид хуже снижает амбулаторное АД, чем другие препараты, или уменьшает частоту конечных точек хуже, чем хлорталидон [13, 15], было включено ограниченное число исследований, а прямые сравнительные исследования разных диуретиков в них вообще не вошли (крупных рандомизированных исследований по этому вопросу нет). В исследовании по коррекции множественных факторов риска (MRFIT) сравнение хлорталидона и гидрохлортиазида проводилось без рандомизации; кроме того, хлорталидон применялся в более высоких дозах, чем гидрохлортиазид [10]. Поэтому нет оснований для утверждения о наличии преимуществ у комбинированных лекарственных средств, содержащих хлорталидон и индапамид, перед препаратами с гидрохлортиазидом.

Необходимо отметить, что диуретик в антигипертензивном комбинированном лекарственном средстве «КО-ВАЛСАРТАН» используется в низкой дозе (12,5мг), что минимизирует риск развития каких-либо серьезных неблагоприятных эффектов даже у пациентов с уже имеющимися метаболическими нарушениями или риском их развития [8] (однако сохраняется необходимость проводить мониторинг состояния пациента и его метаболических показателей). Высказывается мнение, что у пациентов с ранее развившимся СД 2 типа назначение тиазидного диуретика в оптимальной дозе (например, гидрохлортиазида в дозе 12,5мг) на фоне адекватной стандартной терапии СД не будет сопряжено с неблагоприятными последствиями [8].

**Показания к применению «КО-ВАЛСАРТАНА»:** лечение АГ у взрослых пациентов, у которых не удается достичь адекватного контроля АД при монотерапии валсартаном или гидрохлортиазидом [2].

**Противопоказания к применению «КО-ВАЛСАРТАНА»:**

повышенная чувствительность к валсартану, гидрохлортиазиду, сульфонидам или к любому другому компоненту препарата;

беременность и кормление грудью;

тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени и холестаза;

анурия, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>);

рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;

детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены);

одновременное применение с алискиреном у пациентов с СД или умеренной/тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) [2].

Клиническое использование «КО-ВАЛСАРТАНА» врачами Республики Беларусь регламентировано Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением, утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 г. №117: рекомендовано применение комбинации валсартан/гидрохлортиазид при оказании медицинской помощи как в амбулаторных условиях, так и в стационарных условиях при Эссенциальной (первичной) гипертензии, Артериальной гипертензии I–III ст. (I10.0) – АД ≥ 160/100 мм рт.ст. (исходное назначение комбинированной терапии, в том числе лекарственных средств с фиксированными дозами от низко- до полнодозовых комбинаций).

В Республике Беларусь зарегистрированы оригинальные лекарственные средства, содержащие валсартан и гидрохлортиазид: КО-ДИОВАН (NOVARTIS PHARMA AG, Швейцария) и ВАЛСАРТАН САНДОЗ ПЛЮС (NOVARTIS FARMA S.p.A., Италия; заявитель – SANDOZ PHARMACEUTICALS d.d., Словения). На белорусском рынке присутствуют и генерические зарубежные препараты соответствующего состава: ВАЛЗН (производитель – Actavis Ltd., Мальта), ВАЛЗАНН (Co./Pharmacare PLC, Палестина), ВАЛЬСАКОР НД160, ВАЛЬСАКОР Н160 и ВАЛЬСАКОР Н80 (KRKA, Словения). Единственным лекарственным средством белорусского производства аналогичного состава является КО-ВАЛСАРТАН, производимый Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ». По содержанию активных веществ валсартан и гидрохлортиазид в количественном соотношении 160/12,5 мг «КО-ВАЛСАРТАН» («АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) соответствует оригинальному лекарственному средству «КО-ДИОВАН» (NOVARTIS PHARMA AG, Швейцария).

В 2014 г. в соответствии с протоколом заседания Комиссии по лекарственным средствам от 26.03.2014 г. №5 Министерства здравоохранения Республики Беларусь и распоряжением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от

03.04.2014 г. №01-11-14/2975 были проведены испытания сравнительной биоэквивалентности «КО-ВАЛСАРТАНА» и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (протокол Co-VALS-2013). Клинический этап исследования был проведен на базе 5-й городской клинической больницы г. Минска; биоаналитический, фармакокинетический и биолого-статистический этапы испытания были выполнены на базе Центра коллективного пользования оборудования биологического факультета ГУО «Белорусский государственный университет».

Подтверждена биоэквивалентность «КО-ВАЛСАРТАНА» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «АКАДЕМФАРМ», Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства «КО-ДИОВАН» (таблетки, покрытые оболочкой, содержащие 160/12,5 мг валсартана/гидрохлортиазид производства «NOVARTIS FARMA STEIN AG», Швейцария).

Известно, что для валсартана характерна стереоизомерия; указанное лекарственное средство должно выпускаться только как активный S-энантиомер [11]. Соответствующий R-энантиомер (CGP 49309) менее активен в биологических тестах – в частности, не влияет на активность активатора плазминогена, индуцируемую ангиотензином II, что указывает на стереоспецифичность эффекта [16]. Субстанция валсартана контролируется по содержанию активного S-энантиомера (не менее 99%) как производителем субстанции (Teva API India Ltd.), так и Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ». Энантиомерная чистота валсартана гарантирует высокое качество, безопасность и эффективность лекарственного средства «КО-ВАЛСАРТАН».

#### Выводы

1. Появление на фармацевтическом рынке Беларуси отечественного генерика, содержащего валсартан и гидрохлортиазид, позволяет обеспечить лечение пациентов в соответствии с Национальными и международными стандартами, а также Протоколами терапии АГ (2014 г., Беларусь).

2. Новое отечественное лекарственное средство «КО-ВАЛСАРТАН», произведенное Государственным предприятием «АКАДЕМФАРМ», является аналогом лекарственного средства «NOVARTIS FARMA STEIN AG», Швейцария. Качество «КО-ВАЛСАРТАНА» обеспечивается соблюдением требований GMP, применением новейшего оборудования, использованием высококачественной субстанции валсартана, стандартизированной по содержанию активного энантиомера (не менее 99% активного S-валсартана).

**Литература**

1. [Электронный ресурс]. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации Минск 2010 г. – Режим доступа: <http://www.cardio.by/files/rekomend/prag.pdf>.
2. [Электронный ресурс]. Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению лекарственного средства Ко-Валсартан.– Утверждена 10.01.2015. – Режим доступа: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/14\\_12\\_2321\\_s.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/14_12_2321_s.pdf).
3. Карпов, Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // РМЖ. – 2010. – №22. – С.1290.
4. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Давыдова С.С. [и др.]. Лечение артериальной гипертензии у больных с патологией печени // Фарматека. – 2013. – №13. – С.62–67.
5. [Электронный ресурс]. Мрочек А.Г. Болезни системы кровообращения. – Режим доступа: [http://www.cardio.by/page/view/new\\_zdorovbsk](http://www.cardio.by/page/view/new_zdorovbsk).
6. Новые Российские рекомендации по артериальной гипертензии – приоритет комбинированной терапии (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Секция доказательной гипертензиологии) Эксперты общества: М.В.Архипов, Г.П.Арутюнов, С.А.Бойцов [и др.] // Кардиология (Kardiologija). – 2011. – №9. – С.92-96.
7. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии (European society of hypertension, ESH) и Европейского Общества Кардиологов (European society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №1(105) – С.7–94.
8. Сиренко, Ю.Н. Фиксированные антигипертензивные комбинации: международный стандарт ведения пациентов с АГ // Здоров'я України. – 2012. – №6. (Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія). – С.33.
9. Corrao G., Parodi A., Zambon A. [et al.] Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice // J. Hypertens. – 2010. – V.28. – P.1584–1590.
10. Dorsch M.P., Gillespie B.W., Erickson S.R. [et al.] Chlortalidone reduces cardiovascular events compared with hydrochlorothiazide: a retrospective cohort analysis // Hypertension. – 2011. – V.57. – P.689–694.
11. Kasprzyk-Hordern, B. Pharmacologically active compounds in the environment and their chirality // Chemical Society Reviews. – 2010. – V.39(11). – P.4466–4503.
12. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. [et al.] Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertension . – 2009. – V.27. – P.2121.
13. Messerli Fh., Makani H., Benjo A. [et al.]. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring. A meta-analysed of randomized trials // J. Am. Coll.Cardiol. – 2011. – V.57. – P.590–600.
14. [Электронный ресурс]. National Institute for health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults. – Режим доступа: [http://www.nice.org.uk/guidance/CG127\\_](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127_)
15. Roush G.C., Halford T.R., Guddati A.K. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses // Hypertension. – 2012. – V.59. – P.1110–1117.
16. Sironi L., Calvio A.M., Amaboldi L. [et al.] Effect of Valsartan on Angiotensin II–Induced Plasminogen Activator Inhibitor-1 Biosynthesis in Arterial Smooth Muscle // Cells.Hypertension. – 2001. – V.37. – P.961-966.
17. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – V.25 – P.1105—1187.
18. Wald D.S., Law M., Morris J.K. [et al.] Combination therapy vs monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11000 participants from 42 trials // Am. J. Med. – 2009. – P.122: 290–300.
19. Zanchetti A., Mancia G. Longing for clinical excellence: a critical outlook into the NICE recommendations on hypertension management: is nice always good? // J. Hypertens. – 2012. – V.30. – P.660–668.
20. Zanchetti A. Hypertension meta-analyses: first rank evidence or second hand information? // Nat. Rev. Cardiol. – 2011. – V.14. – P.249–251.

**EFFECTIVE FIXED ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION OF VALSARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE: “CO-VALSARTAN” (REPUBLIC OF BELARUS)**

**E.V.Kravchenko**

State Enterprise “Academpharm”, Minsk, Republic of Belarus

Arterial hypertension (AH) is the most common controlling factor of cardiovascular morbidity and mortality in the majority of countries of the world. A combination therapy is conducted among a considerable number of patients with hypertension, resulting in more effective reduction of blood pressure (BP) as compared with monotherapy. Co-valsartan produced by the State Enterprise “Academpharm” (Belarus) is a modern, safe, effective and affordable medicine for combination therapy of hypertension. A bioequivalence of co-valsartan (film-coated tablets containing 160/12.5mg of valsartan/hydrochlorothiazide produced by Academpharm, Belarus) and original medicine co-diovan (film-coated tablets containing 160/12.5mg valsartan/hydrochlorothiazide produced by Novartis Pharma Stein AG, Switzerland) was validated.