

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 АГ проведено международное исследование ВР-СаRE (контроль АД), целью которого был анализ качества обследования и лечения больных АГ в 9 европейских странах. В Республике Беларусь в данное исследование было включено 3219 пациентов с АГ из г. Минска и областных центров. Анализ назначаемой антигипертензивной терапии показал, что лечение пациентов с АГ 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 АГ [1, 7], в соответствии с которыми назначение комбинированной терапии показано значительному числу пациентов с АГ, особенно – пациентам высокого кардиоваскулярного риска или с очень высоким исходным АД [7]. Выбор конкретной комбинации осуществляется на основании современных рекомендаций по лечению АГ 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 АГ (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 P, 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 АГ 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 АГ [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 Na^+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 м²);

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 м²) [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. (П10.0) – 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.
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.
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_
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.