

Лекарственное средство «Валсамлодин» («Академфарм») – рациональная фиксированная антигипертензивная комбинация амлодипин/валсартан

Кравченко Е.В.

Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Kravchenko E.V.

State Enterprise «Academpharm», Minsk, Belarus

Drug «Valsamlodin» («Academpharm») – rational fixed antihypertensive combination amlodipine/valsartan

Резюме. Артериальная гипертензия – самый распространенный управляемый фактор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира. Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе использование фиксированной комбинации амлодипин/валсартан, позволяет достичь у максимального числа пациентов хорошего антигипертензивного эффекта, который сочетается с отличной переносимостью, безопасностью лечения и выраженными органопротективными свойствами. Новое отечественное лекарственное средство «Валсамлодин», произведенное Государственным предприятием «Академфарм», является аналогом оригинального лекарственного средства «Эксфорж» (амлодипин/валсартан), производитель – Novartis Farmaceutica S.A., Испания. Качество Валсамлодина обеспечивается как соблюдением требований GMP использованием новейшего оборудования, так и использованием высококачественной субстанции валсартана, стандартизированной по содержанию активного энантиомера (не менее 99% активного S-валсартана).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, валсартан, амлодипин, лекарственное средство Государственного предприятия «Академфарм» – «Валсамлодин».

Медицинские новости. – 2016. – №3. – С.

Summary. Arterial hypertension is the most common driven factor for cardiovascular morbidity and mortality in most countries of the world. Rational combination for antihypertensive therapy (including the use of fixed combination amlodipine/valsartan) allows to reach good antihypertensive effect in the greatest number of patients. Combination amlodipine/valsartan is characterized by excellent tolerability, safety and it has pronounced protective properties. New domestic drug «Valsamlodin» produced by the State enterprise «Academpharm», is an analog of the original drug «Exforge» (amlodipine/valsartan), manufacturer: Novartis Farmaceutica S.A., Spain. «Valsamlodin» quality ensures by production according to GMP rules, using the latest equipment and high quality substance valsartan, with standardized content of the active enantiomer (at least 99% of the active S-valsartan).

Keywords: arterial hypertension, blood pressure, valsartan, amlodipine, the drug of the State enterprise «Academpharm» – «Valsamlodin».

Meditsinskie novosti. – 2016. – N3. – P.

Артериальная гипертензия (АГ) остается самым частым сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ). Рост смертности от ССЗ и низкая продолжительность жизни определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ. Будучи основным модифицируемым фактором риска заболеваний сердца, сосудов и почек и одним из принципиально важных триггеров сердечно-сосудистого и почечного континуумов, АГ расценивается сегодня как болезнь, определяющая величину сердечно-сосудистой и отчасти почечной смертности как в национальном, так и в мировом масштабах [5, 18].

Существует линейная зависимость между уровнем артериального давления (АД) и риском развития осложнений: чем выше АД, тем больше вероятность развития инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек. Поэтому первостепенной задачей в лечении АГ является снижение АД до целевых уровней. Фрамингемское исследование достоверно показало, что даже уровень АД

130–139/85–89 мм рт. ст. обеспечивает двукратное увеличение риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с таковым при уровне АД ниже 120/80 мм рт. ст. [5, 18].

Несмотря на то, что разработка и внедрение в широкую практику высокоэффективных препаратов сделали АГ одним из самых модифицируемых факторов риска развития ССЗ, лишь небольшая часть пациентов с АГ лечится эффективно. Так, в России частота достижения целевого уровня АД составляет 21,5% [5, 7]. Причинами низкой эффективности антигипертензивной терапии являются неправильный выбор тактики ведения больного и низкая приверженность пациентов к лечению. Наиболее сложно подобрать адекватную терапию больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты множества проспективных рандомизированных клинических исследований антигипертензивной терапии убедительно показывают, что в подавляющем большинстве случаев невозможно достичь целевых значений АД с помощью

монотерапии. Так, в исследовании HOT, считающемся сегодня классическим, на момент включения 59% пациентов получали монотерапию, через 3,2 года один препарат принимали лишь 32% пациентов. При этом отмечалась четкая зависимость между величиной целевого диастолического АД (ДАД) и частотой комбинированной терапии. Для достижения ДАД < 90 мм рт. ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, ДАД < 85 мм рт. ст. – в 68% случаев, а для ДАД < 80 мм рт. ст. – в 74% случаев (причем средняя величина ДАД в этой группе составила 81 мм рт. ст., то есть цель так и не была достигнута) [5]. Аналогичные результаты были получены и в других работах. В исследовании SHEP число больных, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, составило 45%, MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92% [5]. Необходимость применения нескольких препаратов для достижения целевого АД подтверждает и реальная клиническая практика. По результатам

российской фармакоэпидемиологической программы ПИФАГОР II, 82% больных АГ принимают более одного препарата и среднее количество антигипертензивных препаратов составляет 1,72 на 1 пациента [5].

Более выраженный эффект комбинированной терапии имеет рациональное объяснение, когда комбинируемые препараты обладают различными механизмами действия. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему мультифакторности АГ. Применение препаратов разных классов позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ – активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, нарушение функции эндотелия и почек, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки. Комбинированная терапия позволяет обеспечивать эффективный контроль АД на фоне хорошей переносимости без увеличения доз препаратов. В исследовании STRATHE было показано, что использование комбинированной терапии с самого начала лечения АГ позволяет достичь максимального желаемого эффекта [5].

Выполнение современных международных стандартов лечения АГ, в соответствии с которыми назначение комбинированной терапии показано больным высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, существенно упростилось благодаря присутствию на рынке как оригинальных, так и генерических фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов.

В первую очередь следует исходить из современных рекомендаций по лечению АГ, как международных, так и национальных, в которых, в частности, указывается, что к числу рациональных относятся комбинации антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) – с блокаторами кальциевых каналов (БКК) дигидропиридинового ряда [4].

В соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии», для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо применение более одного антигипертензивного препарата. Комбинированная антигипертензивная терапия внесена в алгоритм лечения пациентов с АГ I степени, а при II степени рекомендуется в большинстве случаев. Комбинация АРА/БКК целесообразна и эффективна [1].

Комбинация валсартана с БКК (то есть амлодипином) за рубежом рекомендована пациентам с артериальной гипертензией и сахарным диабетом [19].

Комбинированная терапия с использованием препаратов, содержащих фиксированные дозы ЛС, может быть предпочтительным вариантом для лиц, у которых не удается достичь адекватного контроля АД с использованием монотерапии, и у которых дозы отдельных ЛС в сочетании стабильны.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, комбинированная терапия может быть назначена уже на

комбинированной терапии применяются более низкие дозы препаратов, входящих в состав комбинации; а чем ниже дозы, тем меньше побочных эффектов [3].

3. Увеличение числа пациентов, которые ответят на лечение, то есть у которых назначение препарата приведет к желаемому снижению АД. **Назначение комбинированной терапии в 2 раза повышает вероятность ответа на лечение** [3]. Прежде всего это пациенты с АГ II–III степени (то есть с АД 160/100 мм рт. ст. и выше), поскольку использование монотерапии низкими и средними дозами (большие дозы не рекомендованы из-за увеличения

Субстанция валсартана контролируется по содержанию активного S-энантиомера (не менее 99%) как производителем субстанции, так и Государственным предприятием «Академфарм». Энантиомерная чистота валсартана гарантирует высокое качество и эффективность лекарственного средства «Валсамлодин»

старте лечения у пациентов высокого риска с АГ. Применение «Валсамлодина» позволяет достичь оптимального АД даже у пациентов с резистентной гипертензией. Доказано, что компоненты препарата обладают жизнеспасующим действием у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, при сердечной недостаточности и сахарном диабете типа 2. Все это позволяет применять «Валсамлодин» у больных с АГ, имеющих вышеназванную сопутствующую патологию, для наиболее эффективного комплексного лечения. Подобный подход позволяет избежать избыточного назначения лекарственных препаратов отдельно для этих заболеваний и синдромов.

Неоспоримыми преимуществами рациональной антигипертензивной комбинированной терапии (в том числе с использованием рациональной комбинации АРА+БКК – комбинированное ЛС «Валсамлодин») являются:

1. **Значительное усиление антигипертензивного эффекта.** Это происходит потому, что назначение рациональных комбинаций обуславливает не просто механическое сложение эффективности двух лекарственных средств, а потенцирование их действия. Во-первых, разные препараты воздействуют на различные механизмы повышения АД, тем самым дополняя друг друга. Во-вторых, происходит торможение контррегуляторных механизмов, которые запускаются практически всегда на начальных этапах назначения антигипертензивных препаратов и приводят к уменьшению их эффективности [3].

2. **Уменьшение частоты побочных эффектов.** Это связано с тем, что при

количества побочных реакций) при таких заведомо высоких исходных уровнях АД не позволит добиться желаемого снижения АД [3].

4. **Наиболее эффективная защита органов-мишеней АГ** и, следовательно, более эффективное снижение риска осложнений [3].

Фиксированные комбинации (включая «Валсамлодин»), обладая всеми преимуществами комбинированной терапии, имеют ряд *дополнительных* преимуществ над произвольными комбинациями:

а) простота назначения и процесса *титрования дозы, повышающая приверженность пациентов к лечению.* Уменьшение числа таблеток, которые ежедневно должен принимать пациент, улучшает приверженность лечению (которая при АГ, к сожалению, низка) и улучшает контроль АД [5, 6, 18];

б) исключение возможности использования нерациональных комбинаций [3].

«Валсамлодин» – комбинация двух антигипертензивных препаратов (амлодипин + валсартан) в фиксированных дозах (10 мг / 160 мг) в одной таблетке.

В Европейских рекомендациях «Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013» указано [6]:

А. У больных с очень высоким АД или имеющих высокий сердечно-сосудистый риск может быть целесообразным начинать антигипертензивную терапию с комбинации из двух препаратов. – *Класс доказательности IIb, уровень доказательности С.*

Б. Комбинации двух антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке могут быть рекомендованы

и предпочтительны, так как уменьшение числа ежедневных таблеток улучшает приверженность лечению, которая у больных АГ низкая. – *Класс доказательности Ib, уровень доказательности B.*

Антигипертензивная эффективность комбинации амлодипин/валсартан (1 раз в сутки, внутрь), продемонстрирована в нескольких крупных двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) продолжительностью 6–18 недель.

Комбинированная терапия амлодипин/валсартан была более эффективной при использовании с целью снижения АД, чем монотерапия амлодипином или валсартаном, у пациентов с АГ от мягкой до умеренной степени тяжести и более эффективной, чем монотерапия амлодипином, – у лиц с АГ от умеренной до тяжелой [9]. Кроме того, перевод на комбинированную терапию амлодипин/валсартан был более эффективным, чем продолжение монотерапии. Так, у пациентов с АГ, которую не удавалось контролировать, применяя только амлодипин или валсартан, комбинация двух указанных антигипертензивных средств была эффективна. При этом результаты комбинированной терапии амлодипин/валсартан сопоставимы с таковыми комбинаций амлодипин/атенолол, лизиноприл/гидрохлортиазид, ирбесартан/гидрохлортиазид [9].

В проспективном многоцентровом неинтервенционном клиническом исследовании EXCITE (EXperienCe of amlodipine and valsartan in hypErtension) (13 стран) сообщается о клинически существенном снижении АД при использовании всех доз фиксированных комбинаций амлодипин/валсартан и амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид. В исследовании приведен проспективный анализ результатов применения указанных комбинаций в мультиэтнической популяции на протяжении 26 недель (около полугода), получавших их в ходе рутинной терапии. Результаты исследования касаются пациентов подгрупп высокого риска, включая пожилых людей, пациентов с ожирением, с диабетом или изолированной систолической гипертензией. Представлены результаты апостериорного статистического анализа [8]. Критериями эффективности являлись изменения среднего диастолического и систолического АД (САД, ДАД) [8]. Анализу подвергнуты результаты терапии 9 794 пациентов, в том числе 8 603, получавших фиксированную комбинацию амлодипин/валсартан и 1 191 пациентов, получавших комбинацию амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид. Среди этих пациентов

15,5% были пожилыми, 32,5% страдали ожирением, 31,3% – диабетом, 9,8% – изолированной систолической гипертензией. Применение обеих комбинаций вело к статистически значимому, клинически релевантному эффекту. При этом использование комбинации амлодипин/валсартан способствовало снижению САД/ДАД у пожилых пациентов на «–32,2/–14,3 мм рт. ст.», у лиц с ожирением – на «–32,2/–17,9 мм рт. ст.», у испытуемых с диабетом – на «–30,3/–16,1 мм рт. ст.», а у пациентов с изолированной систолической гипертензией – на «–25,5/–4,1 мм рт. ст.». Применение фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (по сравнению с монотерапией, которую ранее получали эти же пациенты) вело к дополнительному снижению АД относительно исходного уровня [8].

В исследовании J. Schrader и соавт. сопоставлена антигипертензивная эффективность (по САД) комбинации амлодипин/валсартан 5/160 мг в сутки в сравнении с применением монотерапии амлодипином (10 мг/сут) [14]. Лиц, которые применяли на протяжении 4 недель амлодипин в дозе 5 мг/сут и у которых не было достигнуто адекватного контроля АД (пациенты в возрасте ≥55 лет, САД в диапазоне ≥130 мм рт. ст., но ≤160 мм рт. ст.), рандомизировали на 2 группы: группа 1 – комбинированная терапия амлодипин/валсартан 5/160 мг в сутки и группа 2 – терапия амлодипином 10 мг/сут (8 недель в обеих группах). Затем все пациенты были переведены на терапию амлодипин/валсартан 5/160 мг в сутки. Первичная конечная точка: изменения среднего ДАД в положении сидя относительно исходного уровня (через 8 недель после начала испытания) [14]. Спустя 8 недель отмечено статистически значимое более выраженное снижение

РКИ с активным контролем, в параллельных группах изучена эффективность комбинированной терапии амлодипин/валсартан в сравнении с комбинацией лизиноприл/гидрохлортиазид у пациентов с АГ II стадии (среднее ДАД в положении сидя ≥110 и <120 мм рт. ст.) [13]. Пациенты были рандомизированы на группы, получавшие 1 раз в сутки амлодипин (5–10 мг) / валсартан 160 мг или лизиноприл (10–20 мг) / гидрохлортиазид 12,5 мг на протяжении 6 недель. Анализ изменения АГ в подгруппах выполнялся в двух заранее определенных возрастных группах (<65 и ≥65 лет). Также осуществлялся апостериорный анализ у пациентов двух групп – с исходным уровнем САД <180 мм рт. ст. либо ≥180 мм рт. ст. В РКИ были включены 130 пациентов, и 128 выполнили все тесты исследования: 63 пациента из группы амлодипин/валсартан и 65 лиц из группы лизиноприл/гидрохлортиазид. Большинство пациентов относились к белой расе (59,4% и 60,6% для обеих групп сравнения соответственно), женского пола (57,8% амлодипин/валсартан и 54,5% лизиноприл/гидрохлортиазид соответственно), средний возраст 56,5 и 57,6 года, масса тела 85,1 и 82,0 кг соответственно.

Через 6 недель в обеих группах сравнения было достигнуто статистически значимое снижение САД (–35,8±11,8 и –31,8±14,7 мм рт. ст. соответственно; для обеих групп P<0,001) и ДАД (–28,6±7,7 и –27,6±8,6 мм рт. ст. соответственно; для обеих групп P<0,001). Доля пациентов, ответивших на терапию, была сопоставимой (100% и 95,5%). Кроме того, сопоставимой была и доля лиц, у которых был достигнут целевой уровень ДАД (79,7% и 77,3%). В результате исследования авторы пришли к следующему выводу: обе тестируемые комбинации (амлодипин (5–10 мг) / вал-

Комбинированная терапия амлодипин/валсартан была более эффективной при использовании с целью снижения АД, чем монотерапия амлодипином или валсартаном, у пациентов с АГ от мягкой до умеренной степени тяжести и более эффективной, чем монотерапия амлодипином, – у лиц с АГ от умеренной до тяжелой

АД при использовании комбинации амлодипин/валсартан 5/160 мг в сутки в сравнении с терапией амлодипином 10 мг/сут. Контроль АД был достоверно лучше при использовании комбинированной терапии в сравнении с монотерапией (34% против 26% соответственно) [14].

Комбинация амлодипин/валсартан равна по эффективности комбинации лизиноприл/гидрохлортиазид, таблетки 10 мг/12,5 мг и 20 мг/12,5 мг. В двойном слепом, международном, многоцентровом

сартан 160 мг в сутки или лизиноприл (10–20 мг) / гидрохлортиазид 12,5 мг в сутки) были эффективны, и в результате применения обеих комбинаций достигался целевой уровень АД у пациентов с АГ II стадии [13].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании (Y. Ke et al., 2010) сравнивали эффективность и переносимость терапии фиксированной комбинацией амлодипин/валсартан с эффективностью и переносимостью

монотерапии амлодипином [11]. После отмывочного периода (1–4 недели) пациенты (из них мужчин 65,1%) со средним ДАД в положении сидя от ≥ 95 до < 110 мм рт. ст. получали терапию амлодипином 5 мг/сут на протяжении 4 недель [11]. Пациенты, у которых применение амлодипина не вело к адекватному контролю АД (среднее ДАД в положении сидя ≥ 90 и < 110 мм рт. ст.), после процедуры рандомизации получали фиксированную комбинацию амлодипин/валсартан 5/80 мг/сут ($n=349$) или амлодипин 5 мг/сут ($n=349$) на протяжении 8 недель. К 8-й неделе РКИ определяли изменения среднего ДАД и САД в положении сидя, а также – был ли достигнут целевой уровень АД ($< 140/90$ мм рт. ст.). Исходно средние значения АД составляли

валсартан (40–320 мг) в сутки, либо плацебо. Участвовали в РКИ 1911 пациентов: 1022 получали амлодипин+валсартан; 507 – валсартан; 254 – амлодипин; 128 – плацебо [12].

Исследование 2. Пациенты в РКИ получали амлодипин 10 мг/сут однократно, валсартан 160–320 мг/сут однократно или плацебо. Участвовали в РКИ 1250 пациентов: 419 получали амлодипин+валсартан, 415 – валсартан, 207 – амлодипин, 209 – плацебо [12].

Показателями клинической эффективности антигипертензивной терапии в обоих РКИ являлись: основной критерий – изменения в конце испытания среднего ДАД в положении сидя относительно исходного уровня; второстепенные критерии – из-

менения САД в положении сидя, а также доля пациентов, ответивших на терапию с достижением уровня ДАД в положении сидя (< 90 мм рт. ст.) или со снижением АД на ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня [12]. Большинство пациентов относились к белой расе (79,5% – исследование 1, 79,4% – исследование 2), преимущественно мужчины (53,5% и 50,3% соответственно); средний возраст – 54,4 и 56,9 года, средние значения массы тела – 88,8 кг и 79,7 кг. Исходные значения АД в положении сидя составляли 152,8/99,3 мм рт. ст. в исследовании 1 и 156,7/99,1 мм рт. ст. – в исследовании 2.

В РКИ А2305 и А2306 был применен следующий дизайн: после отмывочного периода пациенты обоих РКИ были включены в фазу простого слепого исследования с терапией 160 мг/сут валсартана или 10 мг/сут амлодипина, чтобы выявить лиц, не отвечающих на монотерапию [17]. Затем в режиме двойного слепого исследования они были рандомизированы на группы лиц, продолжающих лечение в режиме монотерапии, либо переводились на фиксированные комбинации амлодипин/валсартан 5/160 мг/сут или 10/160 мг/сут в исследовании А2305 или 10/160 мг/сут в исследовании А2306. Основные и второстепенные критерии соответствовали описанным выше (см. выше – РКИ 2201 [12]). В результате РКИ А2305 и А2306 установлено, что достоверное снижение ДАД и САД к концу исследования отмечено во всех группах, получавших терапию. Снижение ДАД на фоне применения комбинированной терапии клинически было более выраженным и статистически значимо отличалось от такового в группах пациентов, получавших монотерапию валсартаном или амлодипином [17]. Выявлены статистически значимые преимущества комбинации амлодипин/валсартан 10/160 мг/сут в сравнении с комбинацией амлодипин/валсартан 5/160 мг/сут [17]. В ходе обоих двойных слепых РКИ при переводе с монотерапии (лиц, не ответивших на лечение валсартаном или амлодипином) отмечено клинически релевантное и статистически значимое снижение средних значений ДАД от исходного уровня (на 6,6 мм рт. ст. в сравнении с монотерапией валсартаном и на 10 мм рт. ст. – амлодипином) [17].

Дополнительные данные по исследованию антигипертензивной активности фиксированной комбинации амлодипин/валсартан в группе пациентов, у которых АД адекватно не контролировалось монотерапией валсартаном (рег. номер РКИ – А2305), приведены в публикации W. Sinkiewicz [15]. Проводили многоцентровое двойное слепое РКИ с активным контролем у пациентов с эссенциальной АГ. На первом этапе с использованием дизайна простого слепого исследования применяли валсартан 160 мг/сут. Затем проводили второй этап РКИ в режиме двойного слепого исследования: лица, у которых монотерапия была недостаточно эффективной (ДАД ≥ 90 – < 110), получали после процедуры рандомизации амлоди-

В случае применения фиксированных комбинаций достигается уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных ЛС, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов

139,5/94,5 мм рт. ст. К 8-й неделе терапии снижение уровня АД было статистически значимо более выраженным при применении комбинации. Кроме того, целевой уровень АД достигался в случае применения комбинации амлодипин/валсартан в 69,2% случаев, а при монотерапии амлодипином – в 57,6%; $P=0,0013$. 24-часовая регистрация АД в амбулаторных условиях ($n=82$) показала статистически значимое снижение АД относительно исходного уровня при назначении комбинации амлодипин/валсартан в среднем на $(-7,3/-6,3$ мм рт. ст.; $P<0,0001$), а при использовании монотерапии амлодипином разница была статистически незначимой ($-0,2/+0,3$ мм рт. ст.; $P>0,05$) [11].

Были проведены два многонациональных, многоцентровых, 8-недельных, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследования (рег. номер РКИ – 2201) с целью сопоставления эффективности различных комбинаций амлодипина и валсартана (1 раз в сутки) с монотерапией валсартаном, или монотерапией амлодипином, либо применением плацебо. В исследования были включены пациенты с эссенциальной АГ (от мягкой до умеренной) со средним ДАД в положении сидя от ≥ 95 до < 110 мм рт. ст. Клинические исследования проводили в параллельных группах [12].

Исследование 1. Пациенты были рандомизированы на группы и получали амлодипин 2,5 или 5 мг/сут, либо валсартан 40–320 мг/сут однократно, или комбинацию амлодипин (2,5 или 5 мг) /

менения САД в положении сидя, а также доля пациентов, ответивших на терапию с достижением уровня ДАД в положении сидя (< 90 мм рт. ст.) или со снижением АД на ≥ 10 мм рт. ст. от исходного уровня [12]. Большинство пациентов относились к белой расе (79,5% – исследование 1, 79,4% – исследование 2), преимущественно мужчины (53,5% и 50,3% соответственно); средний возраст – 54,4 и 56,9 года, средние значения массы тела – 88,8 кг и 79,7 кг. Исходные значения АД в положении сидя составляли 152,8/99,3 мм рт. ст. в исследовании 1 и 156,7/99,1 мм рт. ст. – в исследовании 2.

В обоих исследованиях (за исключением того случая, когда в комбинацию был включен амлодипин в дозе 2,5 мг/сут), отмечено статистически значимо более выраженное снижение ДАД и САД на фоне применения комбинации в сравнении с монотерапией валсартаном или амлодипином, а также в сравнении с плацебо ($P<0,05$); эффект носил дозозависимый характер. Наибольшая частота «ответа» на терапию была достигнута в исследовании 1; в случае применения комбинации амлодипин 5 мг / валсартан 320 мг в сутки на терапию ответили 91,3% лиц, включенных в РКИ, тогда как назначение амлодипина в дозе 5 мг/сут, валсартана – 320 мг/сут и плацебо ассоциировалось с ответом у 71,9%, 73,4%, и 40,9% пациентов соответственно. В исследовании 2 при использовании фиксированных комбинаций на терапию амлодипин 10 мг / валсартан 160 мг в сутки ответили 88,5% пациентов; амлодипин

пин/валсартан 10/160 мг/сут, или 5/160 мг/сут, либо валсартан 160 мг/сут на протяжении 8 недель. Показатели эффективности: основной – изменения в конце испытания среднего ДАД в положении сидя относительно исходного уровня; второстепенные показатели – изменения САД в положении сидя, а также доля пациентов, ответивших на терапию с достижением уровня ДАД в положении сидя (<90 мм рт. ст.) или со снижением АД на ≥10 мм рт. ст. от исходного уровня [15]. Рандомизации были подвергнуты 947 пациентов (средний возраст 54,6 года) из 1136 пациентов, участвовавших в фазе простого слепого исследования.

Обе комбинации оказывали релевантное антигипертензивное действие: амлодипин/валсартан (10/160 мг/сут) – снижение АД на 14,3/11,5 мм рт. ст., амлодипин/валсартан (5/160 мг/сут) – на 12,2/9,6 мм рт. ст.; в обоих случаях эффект статистически значимо превышал таковой валсартана (160 мг/сут; 8,3/6,7 мм рт. ст.), $P < 0,0001$. Различия между комбинациями 10/160 мг/сут и 5/160 мг/сут в отношении снижения АД были статистически значимыми, $P < 0,001$. Число лиц, ответивших на лечение, в группах комбинированной терапии было выше, чем при монотерапии: доля пациентов, достигших целевого уровня АД, составила в группе амлодипин/валсартан (10/160 мг/сут) 81% (различия с монотерапией $P < 0,0001$); в группе амлодипин/валсартан (5/160 мг/сут) – 68% (различия с монотерапией $P = 0,0018$); в случае применения валсартана (160 мг/сут) – 57% [15].

Безопасность

и переносимость терапии комбинацией амлодипин/валсартан

В случае применения фиксированных комбинаций достигается уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых антигипертензивных ЛС, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов [2].

В исследовании J. Schrader и соавт. отмечена более низкая частота периферических отеков на фоне применения комбинированной терапии амлодипин/валсартан в сравнении с монотерапией амлодипином [14]. Первичная конечная точка: оценка частоты периферических отеков (как побочное явление). Разрешение периферических отеков оценивали через 4 недели после перевода пациентов с терапии амлодипином 10 мг/сут на комбинацию амлодипин/валсартан 5/160 мг/сут [14]. Показано, что у лиц с АГ частота периферических отеков была статистически значимо ниже при использовании ком-

Таблица Сравнение стоимости терапии лекарственными средствами на основе фиксированной комбинации амлодипин/валсартан 10 мг/160 мг в аптеках Республики Беларусь (http://www.tabletka.by , дата доступа: 12.02.2016)	
Лекарственное средство, производитель	Стоимость 1 таблетки, руб. (суточная доза – 1 таблетка)
«Валсамлодин», Государственное предприятие «Академфарм», Республика Беларусь	7 700
«Валодип», КРКА-РУС ООО, Российская Федерация	9 700
«Эксфорж», Novartis Farmaceutica S.A., Испания	27 750

бинации амлодипин/валсартан 5/160 мг/сут в сравнении с амлодипином 10 мг/сут (6,6 против 31,1%, $P < 0,001$), при этом снижения эффективности антигипертензивной терапии не отмечено [14].

В двух многонациональных, многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых РКИ (рег. номер РКИ – 2201) с дизайном параллельных групп (8 недель) показано, что частота периферических отеков при использовании комбинированной терапии отмечалась статистически значимо реже в сравнении с монотерапией амлодипином, однако значимо чаще, чем при монотерапии валсартаном, и статистически значимо не отличалась от плацебо [12]. Дозозависимого возрастания частоты побочных реакций для комбинации амлодипин/валсартан 5/40, 5/80, 5/160, 5/320 мг в сутки в исследованиях 2201, A2305 и A2306 не выявлено [17].

В многоцентровом двойном слепом РКИ (W. Sinkiewicz, 2009) с активным контролем у пациентов с эссенциальной АГ (947 испытуемых, средний возраст 54,6 года) периферические отеки были наиболее распространенным побочным эффектом антигипертензивной терапии и встречались с частотой: амлодипин/валсартан 10/160 мг/сут – 9,1%, 5/160 мг/сут – 0,9%, валсартан 160 мг/сут – 1,3%. Терапия комбинацией амлодипин/валсартан хорошо переносилась [15].

В РКИ EXCITE показана хорошая переносимость комбинации амлодипин/валсартан (26 недель терапии) [8]. Комбинация амлодипин 5–10 мг / валсартан 160 мг при приеме 1 раз в сутки переносится хорошо, не уступая комбинации лизиноприл 10–20 мг / гидрохлортиазид 12,5 мг [13].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании Y. Ke et al. показано, что частота побочных явлений была сходной в группах, получавших амлодипин (5 мг/сут) или комби-

нацию амлодипин/валсартан 5/80 мг/сут. Периферические отеки отмечены только в группе амлодипина (1,1%) и не выявлены при назначении комбинации амлодипин/валсартан [11].

Показания к применению «Валсамлодина»: артериальная гипертензия у пациентов, у которых уровень артериального давления не контролируется монотерапией амлодипином или валсартаном.

Противопоказания: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, валсартану или к любому другому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени, билиарный цирроз печени или холестаза; легкие и умеренные нарушения функции печени; тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) и пациенты, находящиеся на диализе; одновременное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II, включая валсартан, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²); беременность и кормление грудью; детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения у детей в возрасте до 18 лет не установлены); тяжелая артериальная гипотензия; шок (включая кардиогенный шок); заболевания (состояния), сопровождающиеся обструкцией выносящего тракта левого желудочка (гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, выраженный стеноз аортального клапана и др.); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

В таблице представлено сравнение стоимости терапии лекарственными средствами на основе фиксированной комбинации амлодипин/валсартан 10 мг/160 мг в аптеках Республики Беларусь.

В Республике Беларусь применение «Валсамлодина» обосновано Клиническим протоколом диагностики и лечения

заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 г. № 117). При оказании медицинской помощи в стационарных условиях и в амбулаторных условиях в случае эссенциальной (первичной) гипертензии, артериальной гипертензии (АГ) I–III ст. (110.0) при АД \geq 160/100 мм рт. ст. рекомендовано исходное назначение комбинированной терапии – применение лекарственных средств с фиксированными дозами от низко- до полных дозовых комбинаций (включая комбинацию валсартан/амлодипин).

Валсартан (C09C) и амлодипин (C08C) входят в *Перечень основных лекарственных средств*, утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 4.04.2014 г. № 25 «О внесении изменений в Постановление

Показания к применению «Валсамлодина»: артериальная гипертензия у пациентов, у которых уровень артериального давления не контролируется монотерапией амлодипином или валсартаном.

Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16 июля 2007 г. № 65» (Таблица 1. Приложения к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 16.07.2007 № 65 в ред. постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь 04.04.2014 № 25). В примечании 2 к этой таблице указано: «К основным лекарственным средствам относятся также комбинированные лекарственные средства (готовые и аптечного изготовления), состоящие из лекарственных средств, включенных в настоящий перечень основных лекарственных средств».

По содержанию активных веществ амлодипин/валсартан в количественном соотношении 160/10 мг «Валсамлодин» («Академфарм», Республика Беларусь) соответствует оригинальному лекарственному средству «Эксфорж» (амлодипин/валсартан 160/10 мг), производитель – Novartis Farmaceutica S.A., Испания; заявитель – Novartis Pharma AG, Швейцария. Проведенные клинические биоэквивалентные испытания выявили биоэквивалентность «Валсамлодина» («Академфарм», Республика Беларусь) и оригинального лекарственного средства.

Для валсартана характерна стереоизомерия; указанное лекарственное средство должно выпускаться только как *активный S-энантиомер* [10]. Соответствующий R-энантиомер называется CGP 49309. Он

менее активен в биологических тестах. R-энантиомер валсартана не влиял на активность активатора плазминогена, индуцируемую ангиотензином II, показывая, что эффект является *стереоспецифичным* [16].

Субстанция валсартана контролируется по содержанию активного S-энантиомера (не менее 99%) как производителем субстанции, так и Государственным предприятием «Академфарм». Энантиомерная чистота валсартана гарантирует высокое качество и эффективность лекарственного средства «Валсамлодин».

Выводы:

1. Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия (в том числе использование рациональной комбинации АРА+БКК – «Валсамлодин») позволяет достичь у максимального количества пациентов хорошего антигипертензивного эффекта, который со-

четается с отличной переносимостью, безопасностью лечения и выраженными органопротективными свойствами. Терапия комбинацией амлодипин/валсартан может рассматриваться как рациональная и удовлетворяющая современным требованиям к лечению пациентов с АГ, которым требуется не менее двух лекарственных средств для достижения целевых уровней АД [12].

2. Появление на фармацевтическом рынке Республики Беларусь отечественного генерика, содержащего валсартан и амлодипин, позволяет обеспечить лечение пациентов в соответствии с Национальными и международными стандартами, а также Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением (утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.12.2014 г. № 117).

3. Новое отечественное лекарственное средство «Валсамлодин», произведенное Государственным предприятием «Академфарм», Беларусь, является аналогом оригинального лекарственного средства «Эксфорж» (амлодипин/валсартан 10/160 мг), производитель – Novartis Farmaceutica S.A., Испания. Качество «Валсамлодина» обеспечивается как соблюдением требований GMP использованием новейшего оборудования, так и использованием высококачественной субстанции валсартана, стандартизированной по содержанию

активного энантиомера (не менее 99% активного S-валсартана).

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. – Минск, 2010. – [Электрон. ресурс]. Режим доступа: <http://www.cardio.by/files/rekomend/nrag.pdf>.
2. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации. Разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва, 2011 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6, Приложение 2. – С. 1–64.
3. *Остроумова О.Д.* [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 17(224). – [Электрон. ресурс]. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3756>.
4. *Очеретяная Н.* // Здоров'я України. – 2012. – № 6. – С. 33.
5. *Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.* // Рус. мед. журнал. – 2011. – Т. 19, N 12. – С. 779–782.
6. 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) // Eur. Heart J. – 2013. – V.31, N7. – P.1281–1357. Перевод опубликован в: Рос. кардиол. журн. – 2014. – Т. 1, № 105. – С. 7–94. doi:10.1093/euroheartj/eh1151 Journal of hypertension
7. *Шальнова С.А.* [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2006. – № 4. – С. 45–50.
8. *Assaad-Khalil S.H.* [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2015. – V.11. – P.71–78.
9. *Frampton J.E., Scott L.J.* // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2009. – V.9 (5). – P.309–330.
10. *Kasprzyk-Hordern B.* // Chemical Society Reviews. – 2010. – V.39 (11). – P.4466–4503.
11. *Ke, Y.* [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – V.26 (7). – P.1705–1713.
12. *Phlipp T.* [et al.] // Clin. Ther. – 2007. – V.29 (4). – P.563–580.
13. *Poldermans D.* [et al.] // Clin. Ther. – 2007. – V.29 (2). – P.279–289.
14. *Schrader J.* [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2009. – V.63 (2). – P.217–225.
15. *Sinkiewicz W.* [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – V.25(2). – P.315–324.
16. *Sironi L.* // Hypertension. – 2001. – V.37. – P.961–966.
17. Studies A2305 and A2306 [Dafiro, INN: amlodipine/valsartan]. – European Medicines Agency, 2007. – [Электрон. ресурс]. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000776/WC500034358.pdf
18. *Vasan R.S.* [et al.] // Lancet. – 2001. – V.358. – P.1682–1686.
19. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public summary document: amlodipine besylate with valsartan, tablet, 5–80 mg, 5–160 mg, 10–160 mg. Canberra: Australian Government Department of Health and Ageing, 2008. – [Электрон. ресурс]. Режим доступа: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-amlodipine-july08> (accessed 6 November 2008).

Поступила 24.12.2015 г.

Статья размещена на сайте www.mednovosti.by (Архив МН) и может быть скопирована в формате Word.