

УДК 616-08+616.12-008+331.1+615.22
DOI: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.77000

КУПНОВИЦЬКА І.Г., КУТИНСЬКА І.П., КЛИМЕНКО В.І., ДАНИЛЮК О.І.
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ ФІКСОВАНИХ КОМБІНАЦІЙ БЛОКАТОРІВ ПОВІЛЬНИХ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ, БЛОКАТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ ТА ТІАЗИДНИХ ДІУРЕТИКІВ У ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Резюме. Наведено аналіз результатів дослідження ефективності й безпечності фіксованих комбінацій блокатора повільних кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну й блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) валсартану (**Комбісарт**) та амлодипіну, валсартану й тіазидного діуретика гідрохлортіазиду (**Комбісарт Н**) компанії ПАТ «Київський вітамінний завод» порівняно з препаратами Ексфорж й Ексфорж Н (Novartis Pharma, Швейцарія) у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію II–III стадії. Установлена терапевтична еквівалентність **Комбісарту** і **Комбісарту Н** референтним — Ексфоржу й Ексфоржу Н. Продемонстрована ефективність досліджуваних препаратів щодо зниження артеріального тиску, покращення його контролю протягом доби при комбінації БРА і БКК із тіазидним діуретиком, добра переносимість **Комбісарту** і **Комбісарту Н**, що підвищує комплаєнтність пацієнтів до лікування артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, лікування, ефективність, безпечність.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ), незважаючи на велику увагу досліджень щодо вивчення її патогенетичних механізмів розвитку та кількість лікарських засобів з різноманітними шляхами впливу на ці патогенетичні ланцюги, залишається найпоширенішим неінфекційним захворюванням дорослого населення в усьому світі, є фактором ризику серцево-судинних захворювань і однією з частих причин смерті [1, 3]. Зниження артеріального тиску (АТ) у пацієнтів з АГ веде до значного зменшення ризику серцево-судинних подій [1, 2].

Згідно з європейськими й українськими рекомендаціями щодо лікування хворих на АГ II–III стадії, для більшості пацієнтів доцільно використовувати комбіновану терапію в складі блокаторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокаторів ренін-ангіотензину (БРА), блокаторів кальцієвих каналів (БКК) і діуретиків [2, 4, 5]. Прихильність хворих до лікування покращується у випадку використання фіксованих комбінацій [2, 5].

У зв'язку з виходом уперше на ринок України таких фіксованих комбінацій, як **Комбісарт** і **Комбісарт Н** від компанії ПАТ «Київський вітамінний завод», було проведено дослідження з оцінки їх клінічної еквівалентності з референтними препаратами Ексфорж та Ексфорж Н (Novartis Pharma, Швейцарія). Рандомізоване відкрите дослідження у двох паралельних

групах із порівняльної оцінки ефективності та безпечності лікарських засобів проводилось на базі обласного клінічного кардіологічного диспансеру (відділ артеріальної гіпертензії, м. Івано-Франківськ) і кафедри клінічної фармакології та фармакотерапії Івано-Франківського національного медичного університету.

Мета дослідження — оцінка терапевтичної еквівалентності за показниками ефективності лікарських засобів **Комбісарт** і **Комбісарт Н** із референтними препаратами Ексфорж® і Ексфорж Н® відповідно у лікуванні хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II–III стадії.

Матеріали та методи

Основним критерієм включення був верифікований діагноз ГХ II–III стадії (рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ,

Адреси для листування з авторами:

Купновицька Ірина Григорівна
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра клінічної фармакології і фармакотерапії, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна
E-mail: redact@i.ua

© Купновицька І.Г., Кутинська І.П., Клименко В.І., Данилюк О.І., 2016

© «Артеріальна гіпертензія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

2008) та АТ > 160/100 мм рт.ст. наприкінці безмедикаментозного 3-денного періоду або діастолічний АТ (ДАТ) ≥ 95 мм рт.ст.

Для участі в дослідженні було відібрано 180 пацієнтів із ГХ. Усі пацієнти мали АТ, вищий за 140/90 мм рт.ст., після трьох днів безмедикаментозного періоду, ритм синусового вузла і не мали протипоказань до включення в дослідження — підвищеної чутливості до препаратів, вагітності й лактації, порушення функцій печінки, нирок, злоякісного перебігу АГ або вторинних АГ, захворювань обміну речовин, цукрового діабету тощо.

Дизайн дослідження

Протягом 4 тижнів після включення в дослідження 45 пацієнтів приймали фіксовану комбінацію **Комбісарт** (амлодипіну 10 мг, валсартану 160 мг) один раз на добу вранці протягом 28 днів — основна група (ОГ); інші 45 хворих ідентичного віку, статі й рівнів АТ становили контрольну групу (КГ) і приймали Ексфаж — одну таблетку вранці упродовж 28 днів. За аналогічним дизайном досліджували препарат **Комбісарт Н** (амлодипіну 10 мг, валсартану 160 мг, гідрохлортиазиду 12,5 мг) — в ОГ 45 хворих на АГ приймали протягом 28 днів по одній таблетці один раз на добу вранці; КГ із такою самою кількістю пацієнтів приймала Ексфаж Н один раз у день упродовж 28 днів.

У кожній групі при дослідженні обох препаратів пацієнти обстежувались 4 рази з тижневими перервами. План обстеження пацієнтів включав об'єктивне обстеження (збір епідеміологічного анамнезу, аускультация та перкусія серця), ЕхоКГ, ЕКГ, вимірювання АТ, добове моніторування АТ (ДМАТ), загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, глюкоза).

Критеріями ефективності дослідження вважали: Δ САТ ≤ 10 мм рт.ст., Δ ДАТ ≤ 5 мм рт.ст. або досягнення цільового значення АТ $\leq 140/90$ мм рт.ст. (головні); динаміку значень систолічного АТ (САТ) і ДАТ протягом 24 годин за даними ДМАТ (додаткові).

Результати та обговорення

Ефекти двох фіксованих комбінацій досліджуваних антигіпертензивних препаратів — амлодипін 10 мг + валсартан 160 мг (**Комбісарт**) і амлодипін 10 мг + валсартан 160 мг + гідрохлортиазид 12,5 мг (**Комбісарт Н**) щодо рівнів АТ були еквівалентними ефектам референтних препаратів Ексфаж й Ексфаж Н.

Динаміка середніх значень САТ і ДАТ під впливом **Комбісарту** подана на рис. 1 і 2. Як видно, **Комбісарт** у хворих на візитах 3 і 4 знижував САТ навіть більше, ніж Ексфаж ($P > 0,05$). На 28-й день терапії зниження ДАТ на більш як 5 % і САТ на 10 % та більше вдалось досягти в усіх хворих, а вираженість впливу на САТ і ДАТ двох препаратів (досліджуваного **Комбісарту** і референтного Ексфажу) однакова.

За даними ДМАТ у хворих оцінювали середньодобові показники АТ, ступінь нічного зниження АТ і добовий індекс (ДІ). До початку лікування показники ДМАТ у пацієнтів ОГ і КГ не відрізнялись. Динаміка ДІ відображає варіабельність АТ і показує різницю між середніми значеннями АТ у денний і нічний час у процентах. Нормальні значення ДІ — 10–25 %, тобто середній рівень нічного АТ повинен бути не меншим ніж на 10 % середньоденного. Оптимальним вважається нічне зниження тиску на 10–22 %. Таке зниження АТ вночі є невід'ємною частиною циркадного ритму і не залежить від середнього значення АТ у денні години. Добовий індекс у пацієнтів основної (**Комбісарт**) та контрольної (Ексфаж) груп збільшувався порівняно з вихідними даними. Його динаміка для САТ і ДАТ у групах до і після 4-тижневого лікування наведена на рис. 3 і 4.

Отже, аналіз показників ДМАТ підтверджує виражений гіпотензивний ефект **Комбісарту** і препарату порівняння.

Препарат **Комбісарт** добре переносився пацієнтами (табл. 1), за винятком одного хворого ОГ, у якого посилілись ознаки бронхообструкції, та 2 пацієнтів КГ, в яких з'явився дискомфорт в епігастрії.

За період застосування **Комбісарту** і референтного препарату серйозних побічних явищ не відмічалось.

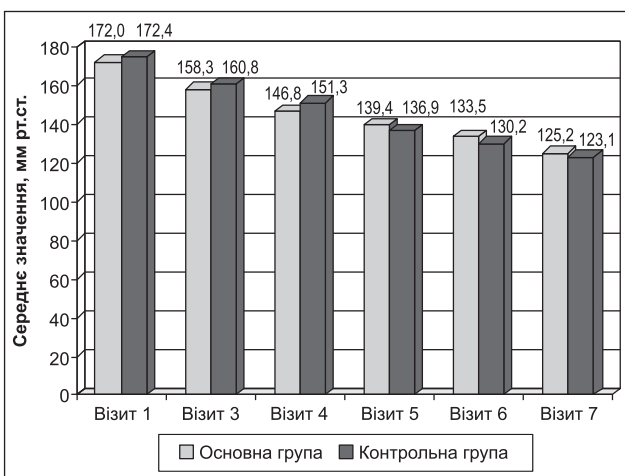


Рисунок 1. Середні показники САТ в ОГ і КГ під впливом Комбісарту й Ексфажу

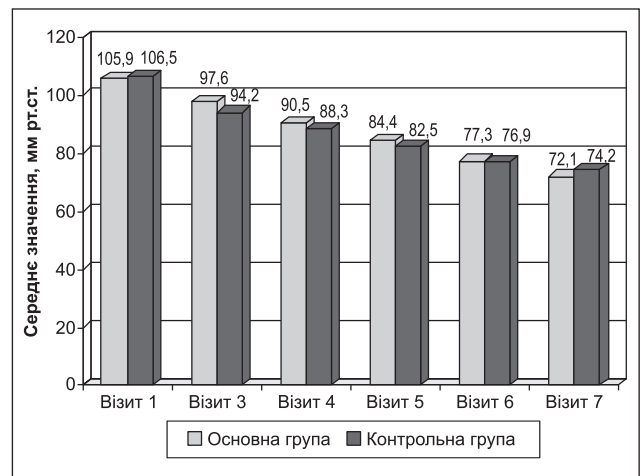


Рисунок 2. Середні показники ДАТ в ОГ і КГ під впливом Комбісарту й Ексфажу

У жодному випадку не вдалося відмінити лікування **Комбісартом** чи референтним препаратом.

Отже, **Комбісарт** за ефективністю й переносимістю еквівалентний референтному препарату Ексорж.

Таким чином, **Комбісарт** — ефективний і безпечний препарат, що може бути рекомендований для широкого застосування в практиці лікування хворих на ГХ II–III стадії.

Дослідження терапевтичної еквівалентності комбінованого препарату **Комбісарт Н** щодо референтного препарату Ексорж Н продемонструвало, що анти-

гіпертензивний ефект препарату **Комбісарт Н** розвивається досить швидко і набуває стійкого характеру на 14-й день прийому з подальшим наростанням ефекту зниження АТ. Динаміка середніх значень САТ і ДАТ у групах порівняння подана на рис. 5 і 6.

За даними ДМАТ, ДІ АТ у групах досліджуваного (**Комбісарт Н**) і референтного препаратів збільшувався порівняно з вихідними даними, що свідчить про виражений гіпотензивний ефект досліджуваних препаратів. Загальна оцінка порівняльної ефективності **Комбісарту Н** та референтного Ексоржу Н подана у табл. 2.

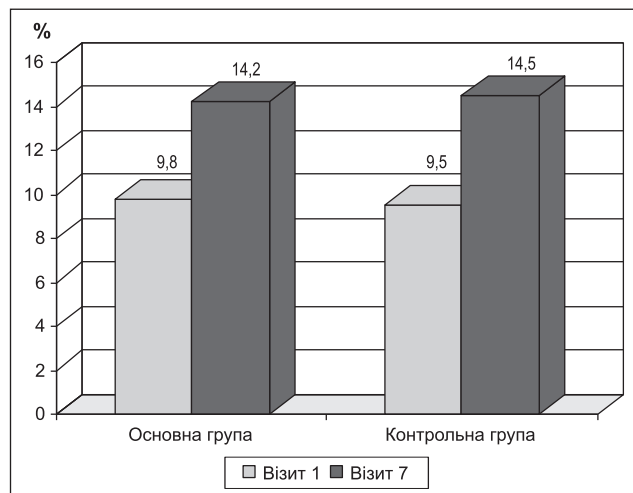


Рис. 3. Вплив Комбісарту й Ексоржу на динаміку добового індексу САТ

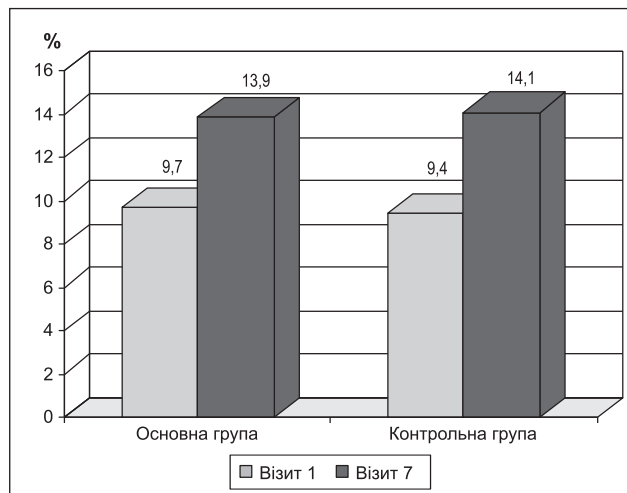


Рис. 4. Вплив Комбісарту й Ексоржу на динаміку добового індексу ДАТ

Таблиця 1. Безпечність лікування препаратом Комбісарт

Переносимість	Основна група		Контрольна група	
	Частота	Частка, %	Частота	Частка, %
Добра	44	97,8	43	95,6
Задовільна	1	2,2	2	4,4
Незадовільна	0	0	0	0
Всього	45	100	45	100

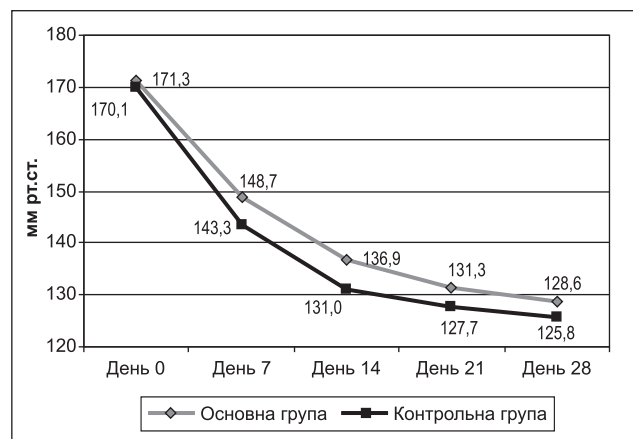


Рис. 5. Динаміка середніх значень САТ під впливом Комбісарту Н і Ексоржу Н

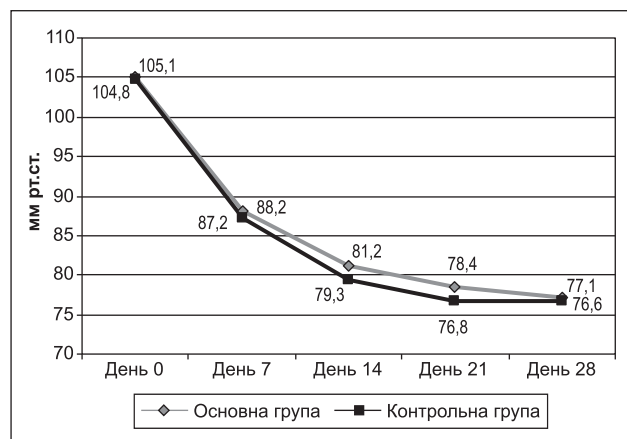


Рис. 6. Динаміка середніх значень ДАТ під впливом Комбісарту Н і Ексоржу Н

Таблиця 2. Загальна оцінка ефективності лікування Комбісартом Н і референтним препаратом

Оцінка ефективності	Основна група (Комбісарт Н), n = 45		Контрольна група, n = 45	
	N	%	N	%
Препарат ефективний	45	100	45	100
Препарат неефективний	0	0	0	0
Зниження САТ не менше ніж на 10 мм рт.ст. і ДАТ не менше ніж на 5 мм рт.ст.	45	100	45	100
Зниження САТ менше ніж на 10 мм рт.ст. і ДАТ менше ніж на 5 мм рт.ст.	0	0	0	0
Добовий індекс > 10 %	45	100	45	100

Таблиця 3. Переносимість Комбісарту Н і референтного препарату

Переносимість	Основна група (Комбісарт Н)		Контрольна група	
	Частота	Частка, %	Частота	Частка, %
Добра	43	95,6	43	95,6
Задовільна	2	4,4	2	4,4
Незадовільна	0	0	0	0
Всього	45	100	45	100

Комбісарт Н переносився пацієнтами добре, побічних ефектів не виникало. Результати оцінки переносимості досліджуваних препаратів подані в табл. 3.

Отримані нами результати високої ефективності таких фіксованих комбінацій підтверджуються іншими дослідниками [2, 4, 5].

Висновки

Комбісарт за ефективністю й переносимістю еквівалентний референтному препарату Ексфорж у лікуванні хворих на ГХ II–III стадії.

Комбісарт — безпечний препарат, який може бути рекомендований до широкого застосування в практиці лікування хворих на ГХ II–III стадії.

Комбісарт Н за вираженістю клінічних ефектів еквівалентний референтному препарату Ексфорж Н®.

Комбісарт Н може бути рекомендований до медичного застосування як ефективний і безпечний лікарський засіб при лікуванні хворих на ГХ.

Список літератури

1. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась // Укр. кард. журнал. — 2007. — № 2. — С. 21-25.
2. Кобалава Ж.Д. Место трехкомпонентной терапии в лечении артериальной гипертонии: эффективность комбинации амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.А. Троицкая // <http://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/> #ixzz4BXUDxgb4
3. Коваленко В.М. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості / В.М. Коваленко. — К.: Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска АМН України, 2012.
4. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension / ASH Position Article // J. Am. Soc. Hypertens. — 2010. — Vol. 4(1). — P. 42-50.
5. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups / Assaad-Khalil S.H., Najem R., Sison J. [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. — 2015. — № 11. — P. 71-78.

Отримано 26.07.16 ■

Купновицкая И.Г., Кутинская И.П., Клименко В.И., Данилюк О.И.

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ БЛОКАТОРОВ МЕДЛЕННЫХ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ, БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА И ТИАЗИДНЫХ ДИУРЕТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Резюме. Приведен анализ результатов исследования эффективности и безопасности фиксированных комбинаций — блокатора медленных кальциевых каналов (БМК) амлодипина и блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) валсартана (**Комбисарт**) и амлодипина, валсартана и тиазидного диуретика гидрохлортиазида (**Комбисарт Н**) произ-

водства ПАО «Киевский витаминный завод» по сравнению с препаратами Эксфорж и Эксфорж Н (Novartis Pharma, Швейцария) в лечении больных артериальной гипертензией II–III стадии. Установлена терапевтическая эквивалентность **Комбисарта** и **Комбисарта Н** референтным — Эксфоржу и Эксфоржу Н. Продемонстрирована эффективность

исследуемых препаратов по снижению артериального давления, улучшению его контроля в течение суток при комбинации БРА и БКК с тиазидным диуретиком, хорошая переносимость **Комбисарта** и **Комбисарта Н**, что повышает

комплаентность пациентов к лечению артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, эффективность, безопасность.

Kupnovytska I.G., Kutynska I.P., Klymenko V.I., Danyliuk O.I.

State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

EFFICACY AND SAFETY OF FIXED COMBINATIONS OF SLOW CALCIUM CHANNELS BLOCKERS, ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS AND THIAZIDE DIURETICS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Summary. This paper presents an analysis of the results of researches on the effectiveness and safety of fixed combinations of slow calcium channel blocker (CCB) amlodipine and angiotensin receptor blocker (ARB) valsartan (Combisart) and amlodipine, valsartan and thiazide diuretic hydrochlorothiazide (Combisart H) of PJSC «Kyiv Vitamin Factory» in comparison with the drugs Exforge and Exforge H (Novartis Pharma, Switzerland) in the treatment of patients with hypertension stage II–III. We have

established the therapeutic equivalence of Combisart and Combisart H to the referent ones — Exforge and Exforge N. The effectiveness of the studied drugs was shown in terms of lowering blood pressure, improving its control over the day with a combination of ARB and CCB with thiazide diuretic, a good tolerability of Combisart and Combisart H that increases adherence of patients to the treatment of hypertension.

Key words: arterial hypertension, treatment, efficacy, safety.