

Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Торбас О.О., Кушнір С.М.  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»,  
м. Київ, Україна

## Зміни офісного артеріального тиску та прихильність до лікування в пацієнтів з артеріальною гіпертензією в дослідженні ТРИМАРАН (ефективність генеричного препарату Комбісарт Н та Комбісарт (фіксована комбінація валсартану й амлодипіну))

**Резюме. Актуальність.** Незважаючи на широкі можливості медикаментозного лікування, контроль артеріальної гіпертензії залишається не дуже добрим у цілому світі. Багато пацієнтів мають добрий результат при застосуванні комбінованої терапії й досягають цільового рівня артеріального тиску (АТ). Однак близько 2/3 із них приймають багатокомпоненту антигіпертензивну терапію. Найбільш ефективні фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів включають блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (блокатори рецепторів до ангіотензину або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту) у комбінації з антагоністами кальцію та/або діуретиками. **Мета:** оцінити терапевтичну ефективність генеричної фіксованої потрібної комбінації валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду і подвійної фіксованої комбінації валсартану/амлодипіну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступеня. **Матеріали та методи.** У дослідження включались пацієнти з помірною й тяжкою артеріальною гіпертензією без цукрового діабету. Пацієнти були поділені на 2 групи. Першій групі ( $n = 25$ ) була призначена фіксована потрібна комбінація 160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду один раз на добу вранці протягом 1 місяця. Пацієнти другої групи ( $n = 25$ ) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію 160 мг валсартану/5 мг амлодипіну один раз на добу вранці протягом 1 місяця. Якщо через 1 місяць терапії був досягнутий цільовий рівень офісного АТ, то пацієнти продовжували приймати призначену терапію в попередній дозі. Якщо через 1 місяць лікування не було досягнення цільового рівня офісного АТ  $< 140/90$  мм рт.ст., пацієнтам першої групи призначалася таблетка препарату Комбісарт Н у дозі 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду ще на 1 місяць. Пацієнтам другої групи призначалася 1 таблетка препарату Комбісарт — 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну ще на 1 місяць. Якщо через 2 місяці терапії було досягнуто цільовий рівень офісного АТ, то пацієнти продовжували приймати призначену терапію в попередній дозі. Якщо через 2 місяці лікування не було досягнення цільового рівня офісного АТ  $< 140/90$  мм рт.ст., пацієнтам першої групи призначалася додатково таблетка препарату Комбісарт (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) на вечірній прийом ще на 1 місяць. Пацієнтам другої групи призначалася додатково таблетка препарату Комбісарт Н у дозі 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду на 1 місяць. Через 3 місяці лікування відбувався контроль терапії. **Результати.** У дослідження було включено 50 пацієнтів із помірною й тяжкою артеріальною гіпертензією. Середній вік хворих становив  $54,9 \pm 1,8$  (25–75) року. Середня маса тіла становила  $92,4 \pm 2,6$  кг. Середній індекс маси тіла —  $31,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>. Середні цифри офісного систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) на

початку дослідження становили  $161,7 \pm 1,8$  мм рт.ст. і  $98,5 \pm 1,4$  мм рт.ст. відповідно. Середня офісна частота серцевих скорочень —  $70,7 \pm 1,4$  уд/хв. Середні рівні АТ при амбулаторному моніторингу становили для САТ  $140,8 \pm 1,1$  мм рт.ст., для ДАТ —  $84,4 \pm 1,2$  мм рт.ст. Середня добова частота серцевих скорочень —  $71,5 \pm 1,5$  уд/хв. Тільки 5 (10 %) пацієнтів мали нормальну масу тіла, 17 (34 %) пацієнтів мали надлишкову масу тіла, 19 (38 %) пацієнтів мали ожиріння I ступеня, 6 (12 %) пацієнтів — ожиріння II ступеня, 3 пацієнти (6 %) мали ожиріння III ступеня. Зниження офісного АТ становило  $35,6/22,5$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) у цілому по групі,  $35/19$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) і  $42/26$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) — при застосуванні подвійної і потрійної комбінації відповідно. Досягнення цільового АТ при офісному вимірюванні становило 93,3 % у всій групі, 90,9 % — при подвійній комбінації та 95,7 % — при потрійній комбінації. Потрійна комбінація була більш ефективною в зниженні офісного артеріального тиску порівняно з подвійною комбінацією, і її застосування не супроводжувалось збільшенням побічних ефектів. Відміна препарату спостерігалась у 7 (14 %) пацієнтів, переважно за рахунок побічної дії у вигляді серцебиття й набряків гомілок на фоні прийому амлодипіну. У групі подвійної комбінації відміна була в 3 (6 %) пацієнтів, у групі потрійної комбінації — у 4 (8 %) пацієнтів. Прийом подвійної й потрійної фіксованої комбінації сприяв покращенню прихильності пацієнтів до лікування за опитувальником Моріскі — Гріна. **Висновки.** Фіксовані генеричні комбінації валсартану/амлодипіну і валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду були ефективні в зниженні офісного артеріального тиску в пацієнтів з помірною й тяжкою гіпертензією, сприяли покращенню прихильності до лікування й добре переносилися хворими.

**Ключові слова:** фіксована комбінація; ефективність; прихильність; артеріальна гіпертензія; валсартан; амлодипін; гідрохлортіазид

## Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) — одна з причин серцево-судинної захворюваності, вона призводить до 9,4 млн випадків смерті кожен рік у всьому світі [32, 40]. Незважаючи на широкі можливості медикаментозного лікування, АГ контролюється не дуже добре в цілому світі. Багато пацієнтів мають добрий результат при застосуванні комбінованої терапії й досягають цільового рівня артеріального тиску (АТ). Однак близько 2/3 із них приймають багатокомпоненту антигіпертензивну терапію. Найбільш ефективні фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів включають блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (блокатори рецепторів до ангіотензину II або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) у комбінації з антагоністами кальцію та/або діуретиками [39, 40].

Валсартан як представник класу блокаторів рецепторів до ангіотензину II досить добре вивчений як із фармакокінетичної, так і з клінічної точки зору. Так, за даними дослідження, виконаного S. Kasichayanula зі співавт., відсутні значущі фармакокінетичні взаємодії між валсартаном, дапагліфлозином і симвастатином (при спільному застосуванні з дапагліфлозином показник «площа під кривою» (AUC<sub>0-t</sub>) валсартана знижується на 6 %, а максимальна концентрація валсартану в плазмі крові (C<sub>max</sub>) зменшується приблизно на 6 %) [26]. У кількох дослідженнях була вивчена фармакокінетика комбінацій валсартану з іншими гіпотензивними препаратами. У проведеному в Китаї дослідженні J. Duan зі співавт. встановлені параметри фармакокінетики фіксованої комбінації валсартану з амлодипіном (80 мг/5 мг) при одноразовому й тривалому прийомі у здо-

рових добровольців [12]. У дослідженні J. Jiang зі співавт. була вивчена фармакокінетика комбінації валсартану з гідрохлортіазидом (ГХТЗ) у здорових китайців; вказано, що при спільному застосуванні приблизно в 1,5 раза збільшуються C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-48</sub> гідрохлортіазиду [22].

За даними P. Bhad і співавт., при комбінованому застосуванні валсартану з гідрохлортіазидом і амлодипіном протягом 2 тижнів у індійських пацієнтів з артеріальною гіпертензією концентрація валсартану в плазмі крові збільшується на 10–25 %. Відзначено достатню безпечність і добру переносимість терапії [6]. Наразї, були опубліковані результати декількох досліджень біоеквівалентності різних препаратів валсартану в здорових добровольців, а також дані вивчення терапевтичної еквівалентності генериків валсартану оригінальному лікарському засобу в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [21, 54].

Монотерапія валсартаном у пацієнтів з артеріальною гіпертензією була вивчена в декількох клінічних дослідженнях [41, 43–45]. В усіх публікаціях відзначена висока ефективність і добра переносимість препарату. Гіпотензивна дія валсартану має дозозалежний характер. Так, за даними виконаного G. Parati і співавт. рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження ValTop (3776 пацієнтів із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією), терапія високими дозами валсартану (320 мг/добу; n = 1876) протягом 4 тижнів забезпечує більш виражене зниження артеріального тиску, ніж терапія валсартаном у дозі 160 мг/добу (n = 1900). При цьому переносимість обох режимів прийому була задовільною, а прийом ви-

соких доз не супроводжувався більш частим розвитком побічних ефектів [42]. Крім нормалізації артеріального тиску, валсартан сприятливо впливає на самопочуття пацієнтів і покращує якість життя. Зокрема, валсартан позитивно впливає на сексуальну функцію пацієнтів з артеріальною гіпертензією (завдяки зменшенню інтенсивності симптомів еректильної дисфункції (ЕД) та андрогенного дефіциту в чоловіків і підвищенню лібідо у жінок), а також покращує когнітивну функцію в літніх пацієнтів [38, 53].

**Метою** даного дослідження було оцінити терапевтичну ефективність генеричного комбінованого препарату Комбісарт Н (фіксована потрійна комбінація валсартану/амлодипіну/гідрохлортиазиду виробництва АТ «Київський вітамінний завод») і Комбісарт (подвійна фіксована комбінація валсартану/амлодипіну виробництва АТ «Київський вітамінний завод») у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступеня.

## Матеріали та методи

Завдання дослідження: вивчити терапевтичну ефективність фіксованої потрійної й подвійної комбінації в лікуванні артеріальної гіпертензії; вивчити переносимість і можливі побічні реакції препаратів, що входять до складу комбінацій, які досліджувались.

У дослідження було включено 50 пацієнтів з АГ II–III ступеня за класифікацією ВООЗ, які проходили стаціонарне або амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Критерії включення в дослідження:

- вік 25–75 років;
- есенціальна АГ II стадії, рівень систолічного (САТ) і/або діастолічного АТ (ДАТ) > 160/100 мм рт.ст. у кінці періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів;
- відсутність критеріїв виключення;
- підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватного співробітництва.

Критерії виключення:

- рівень АТ > 220/140 мм рт.ст.;
- вторинна та злоякісна АГ;
- наявність цукрового діабету;
- наявність в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інвазивні й неінвазивні втручання на серці, порушення мозкового кровообігу; порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистолія, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла); серцева недостатність III–IV

функціонального класу (NYHA); стенокардія напруження III–IV функціонального класу; тромбоемболія легеневої артерії;

- анафілактичні реакції в анамнезі;
- ретинопатія III і IV стадії;
- виражена хронічна ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, анурія);
- стеноз ниркових артерій;
- стенози мітрального та аортального клапанів;
- кардіоміопатії;
- декомпенсоване ураження печінки;
- порушення кровотворення;
- подагра;
- психічні розлади;
- онкологічні захворювання;
- вагітні жінки або жінки в період лактації;
- підвищена чутливість до компонентів терапії в анамнезі;
- анемії;
- інфекційні захворювання;
- відсутність контактної інформації;
- якщо необхідно призначати інші антигіпертензивні або антиангінальні препарати;
- епізоди гіпотензії;
- клінічно значущі відхилення лабораторних показників, у тому числі випадки, коли рівні калію, натрію, сечової кислоти й кальцію сироватки крові виходили за межі норми;
- пацієнти, які беруть участь в інших клінічних дослідженнях.

Умовами припинення дослідження були: індивідуальна непереносимість препарату, поява тяжких або неочікуваних побічних реакцій, що потребують, на думку дослідника або пацієнта, відміни, значне погіршення загального стану в період дослідження, порушення пацієнтом протоколу дослідження, зміни лабораторних показників, які свідчать про потенційну загрозу для пацієнта, відкликання пацієнтом інформованої згоди.

Дане клінічне дослідження проводили згідно із законом України «Про клінічні засоби» і відповідно до етичних принципів, що викладені в Гельсінській декларації, а також згідно з «Інструкцією з проведення клінічних досліджень та експертизи матеріалів при клінічних дослідженнях», затвердженою наказом МОЗ України від 01.11.2000.

Згідно з протоколом усім пацієнтами були проведені такі дослідження: збір анамнезу, вимірювання маси тіла й зросту, об'єктивне обстеження, вимірювання офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічне дослідження крові, загальноклінічні дослідження крові та сечі, тест на вагітність для жінок фертильного віку, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографічне обстеження (ЕхоКГ), добове моніторування АТ (ДМАТ) з вимірюванням центрального АТ, визначення жорсткості судинної стінки за

допомогою вимірювання серцево-гомількового судинного індексу (CAVI), опитувальник еректильної дисфункції в чоловіків, опитувальник якості життя EQ-5D, опитувальник прихильності до лікування Моріскі — Гріна, реєстрація побічних явищ, контроль за виконанням режиму прийому препаратів (табл. 1).

Усім пацієнтам проводилося визначення росту й маси тіла, розраховувався індекс маси тіла ( $IMT = \text{вага(кг)}/\text{зріст(м}^2\text{)}$ ). Діагноз надлишкової ваги тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову вагу тіла встановлювали при значенні  $IMT$  від 25 до 29,9  $\text{кг/м}^2$ , ожиріння I ступеня —  $IMT$  від 30 до 34,9  $\text{кг/м}^2$ , ожиріння II ступеня —  $IMT$  від 35 до 39,9  $\text{кг/м}^2$ , ожиріння III ступеня —  $IMT \geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ .

Вимірювання АТ проводили на апараті Omron M10 (Японія) вранці, між восьмою й десятою годинами, на всіх етапах дослідження. Реєстрацію САТ та ДАТ у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці два рази з інтервалом у дві хвилини, якщо величини АТ не різнилися більше ніж 5 мм рт.ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання й обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію електрокардіограми до та в кінці лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна).

Показники гемодинаміки й скорочувальної здатності міокарда лівого шлуночка (ЛШ) серця оцінювали за допомогою ехокардіографії на апараті Sonoline SL-1 (Siemens, Німеччина). Ультразвукове дослідження серця виконували в М- і В-режимі стандартним способом. Визначали розмір лівого передсердя, кінцевий діастолічний і кінцевий систолічний розмір ЛШ. Масу міокарда ЛШ серця обчислювали згідно з методикою Penn Convention [29]:

$$ММЛШ = 1,06 \times ((КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - КДР^3) - 13,6,$$

де  $ММЛШ$  — маса міокарда лівого шлуночка, г;  $КДР$  — кінцевий діастолічний розмір, см;  $ТЗС$  — товщина задньої стінки лівого шлуночка, см;  $ТМШП$  — товщина міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка, см;  $1,06$  — коефіцієнт розрахунковий;  $13,6$  — коефіцієнт розрахунковий.

Площу поверхні тіла обчислювали за стандартними таблицями за формулою Du Bois [13]. Індекс маси міокарда ЛШ вираховували за формулою:

$$\text{Індекс } ММЛШ = ММЛШ / \text{площа поверхні тіла},$$

де індекс  $ММЛШ$  — індекс маси міокарда лівого шлуночка,  $\text{г/м}^2$ ;  $ММЛШ$  — маса міокарда лівого шлуночка, г.

Відносна товщина стінки (ВТС) ЛШ вираховувалася за формулою:

$$ВТС = КДР / 2 ТЗС,$$

де  $КДР$  — кінцевий діастолічний розмір ЛШ, см;  $ТЗС$  — товщина задньої стінки лівого шлуночка, см.

Об'єми ЛШ, такі як кінцевий діастолічний об'єм і кінцевий систолічний об'єм, обчислювали, використовуючи формулу Тейхольца. Розраховували також фракцію викиду ЛШ у відсотках.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 («Метідек», Угорщина) або MobiloGraph (ІОМ, Німеччина) на початку і в кінці періоду лікування. При цьому вивчали такі показники: середньодобовий, денний, нічний і максимальний систолічний АТ, середньодобовий, денний, нічний та максимальний діастолічний АТ, ЧСС, добовий центральний артеріальний тиск [46]. Також визначали індекс варіабельності. Крім того, за допомогою програмного забезпечення апарата вираховували добовий індекс — відсоток зниження нічного АТ порівняно з денним. Моніторування проводилось у такому режимі: у денний час — кожні 15 хвилин, уночі (з 22.00 до 6.00 години) — кожні 30 хвилин. Хворим був рекомендований звичайний спосіб життя з побутовими фізичними й психоемоційними навантаженнями.

Оцінювали якість життя в динаміці за показниками опитувальника якості життя EQ-5D, де визначались рухливість, догляд за собою, звичайна щоденна діяльність (робота, навчання, робота по дому), біль (дискомфорт), тривога (депресія) і давалась оцінка стану здоров'я на час опитування у відсотках.

Ми оцінювали вплив терапії на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД (Міжнародний індекс еректильної дисфункції).

Жорсткість судинної стінки вимірювалось за допомогою CAVI-приладу (VaSera 1500, Fukuda Denshi, Японія), манжети накладалися на обидві руки й ноги в положенні лежачи, і одночасно відбувалося вимірювання жорсткості судинної стінки [49].

Біохімічні аналізи виконувалися на автоматичному біохімічному аналізаторі А-25 (Франція) в ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України» до та в кінці дослідження. Визначали рівень креатиніну, електролітів (калію й натрію), глюкози, загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) сироватки крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, обчислювали за формулою СКД-ЕРІ. Оцінка ефективності лікування проводилася на основі динаміки АТ (офісного й добового), а також суб'єктивних скарг хворого. Головними критеріями ефективності були: зниження

офісного САТ не менше ніж на 20 мм рт.ст. і ДАТ — не менше ніж на 10 мм рт.ст. або досягнення цільового рівня САТ/ДАТ (менше від 140/90 мм рт.ст.). Вторинними критеріями ефективності були: зниження середніх значень САТ і ДАТ за 24 години, у період сну й у денний період, зниження центрального АТ за даними добового моніторування, зміни жорсткості судинної стінки за показниками САVI, динаміка прихильності до лікування, динаміка показників за опитувальниками якості життя й еректильної дисфункції в чоловіків.

Усі дослідження проводились після 7-денної відміни антигіпертензивних препаратів, які пацієнт отримував до включення в дослідження, і через 3 місяці лікування. Контроль офісного АТ і реєстрація побічних явищ проводилися на кожному етапі обстеження.

До початку дослідження всім пацієнтам була відмінена на 7 днів антигіпертензивна терапія, після

чого були проведені лабораторно-інструментальні дослідження. При підвищенні АТ у період відміни медична допомога надавалася пацієнту згідно з п. 16 Наказу № 24 від 17.01.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Медицина невідкладних станів».

Пацієнти були поділені на 2 групи методом конвертів по 25 осіб у кожній. Першій групі (n = 25) було призначено препарат Комбісарт Н, фіксована потрійна комбінація, таблетки виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат призначався по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду) один раз на добу вранці протягом 1 місяця. Препарат пацієнт мав приймати в один і той же час. Таблетки приймалися цілими з невеликою кількістю рідини під час або одразу після прийому їжі.

Пацієнти другої групи (n = 25) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбіна-

**Таблиця 1. Протокол дослідження**

|                                                                                                                     | Скринінг<br>і період<br>«вимивання» | Рандо-<br>мізація | Лікування |    |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|-----------|----|----|
| Дані дослідження                                                                                                    | 1                                   | 7                 | 30        | 60 | 90 |
| Візити (точки спостереження)                                                                                        | 1                                   | 2                 | 3         | 4  | 5  |
| Збір анамнезу й попередня оцінка відповідності пацієнта критеріям включення/виключення                              | *                                   |                   |           |    |    |
| Отримання письмової згоди на участь у дослідженні                                                                   | *                                   |                   |           |    |    |
| Призначення 7-денного безмедикаментозного періоду                                                                   | *                                   |                   |           |    |    |
| Повторна оцінка відповідності хворого критеріям включення/виключення                                                |                                     | *                 |           |    |    |
| Призначення лікування (*), корекція дози (**)                                                                       |                                     | *                 | **        | ** | ** |
| <i>Об'єктивне дослідження</i>                                                                                       |                                     |                   |           |    |    |
| Вимірювання ЧСС та АТ                                                                                               | *                                   | *                 | *         | *  | *  |
| Добове моніторування АТ з центральним АТ                                                                            |                                     | *                 |           |    | *  |
| ЕКГ                                                                                                                 | *                                   | *                 |           |    | *  |
| ЕхоКГ                                                                                                               | *                                   |                   |           |    |    |
| САVI                                                                                                                |                                     | *                 |           |    | *  |
| Опитувальник якості життя EQ-5D                                                                                     | *                                   |                   |           |    | *  |
| Опитувальник еректильної дисфункції в чоловіків                                                                     | *                                   |                   |           |    | *  |
| Опитувальник прихильності до лікування Моріскі — Гріна                                                              | *                                   |                   |           |    | *  |
| Лабораторні дослідження:<br>— загальний аналіз крові;<br>— загальний аналіз сечі;<br>— біохімічне дослідження крові | *                                   |                   |           |    | *  |
| Виявлення та реєстрація можливих побічних реакцій                                                                   |                                     |                   | Щодня     |    |    |

**Примітка:** \* — отримання інформованої згоди пацієнта; робота з медичною амбулаторною картою пацієнта; фізикальне обстеження; об'єктивне дослідження (АТ, ЧСС, температура тіла); попереднє й супутнє лікування; перевірка відповідності критеріям включення/виключення з дослідження.

цію препарату Комбісарт виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат призначався по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу вранці протягом 1 місяця. Препарат пацієнт мав приймати в один і той же час. Таблетки приймалися цілими з невеликою кількістю рідини під час або одразу після прийому їжі.

Якщо через 1 місяць терапії досягнутий цільовий рівень офісного АТ, то пацієнти продовжували приймати призначену терапію в попередній дозі. Якщо через 1 місяць лікування не було досягнення цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт.ст., пацієнтам першої групи призначалася таблетка Комбісарт Н у дозі 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду ще на 1 місяць. Пацієнтам другої групи призначалася 1 таблетка Комбісарт 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну ще на 1 місяць.

Якщо через 2 місяці терапії досягнуто цільовий рівень офісного АТ, то пацієнти продовжували приймати призначену терапію в попередній дозі. Якщо через 2 місяці лікування не було досягнення цільового рівня офісного АТ < 140/90 мм рт.ст., пацієнтам першої групи призначалася додатково таблетка Комбісарт (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) на вечірній прийом ще на 1 місяць. Пацієнтам другої групи призначалася додатково таблетка Комбісарт Н у дозі 160 мг валсартану/10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду на 1 місяць.

Через 3 місяці лікування відбувався контроль терапії (рис. 1).

Під час дослідження не дозволявся прийом інших антигіпертензивних препаратів, великої кількості рідини, нестероїдних і стероїдних протизапальних препаратів, симпатоміметичних препаратів. Дозволяється приймати ацетилсаліцилову кислоту й статини за показаннями на розсуд лікаря.

При кожному візиті проводився контроль прийому ліків, підраховували кількість прийнятих пацієнтом таблеток і кількість днів, що минули від попереднього візиту. Якщо коефіцієнт прихильності до лікування (кількість випитих таблеток/кількість днів прийому) був менше від 0,75, пацієнт виключався з дослідження.

## Статистична обробка

Статистичну обробку результатів було проведено після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначалася за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. При нормальному розподілі достовірність різниці середніх на етапах лікування визначалася за допомогою парного двовибіркового тесту, достовірність різниці між групами — за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Ефективність у групах і різниця в гру-

пах за розподілом наявності тієї або іншої ознаки оцінювалася за дихометричною змінною за допомогою критерію  $\chi^2$ .

## Результати

У дослідження було включено 50 пацієнтів із помірно й тяжкою АГ. Середній вік хворих становив  $54,9 \pm 1,8$  (25–75) року. Середня маса тіла становила  $92,4 \pm 2,6$  кг. Середній ІМТ —  $31,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>. Середні цифри офісного САТ і ДАТ на початку дослідження становили  $161,7 \pm 1,8$  мм рт.ст.  $98,5 \pm 1,4$  мм рт.ст. відповідно. Середня офісна ЧСС —  $70,7 \pm 1,4$  уд/хв. Середні рівні АТ при амбулаторному моніторингу становили для САТ  $140,8 \pm 1,1$  мм рт.ст., для ДАТ —  $84,4 \pm 1,2$  мм рт.ст. Середня добова ЧСС —  $71,5 \pm 1,5$  уд/хв. Основні клініко-демографічні показники пацієнтів обох груп подані в табл. 2. Тільки 5 (10 %) пацієнтів мали нормальну вагу тіла, 17 (34 %) пацієнтів мали надлишкову вагу тіла, 33 (56 %) пацієнти мали ожиріння різного ступеня тяжкості, 19 (38 %) пацієнтів мали ожиріння І ступеня, 6 (12 %) пацієнтів — ожиріння II ступеня, 3 пацієнти (6 %) мали ожиріння III ступеня. Тобто серед наших пацієнтів із помірно й тяжкою гіпертензією, які потребували прийому подвійної й потрійної комбінації, переважали пацієнти з надмірною вагою тіла й ожирінням (рис. 2).

На початку дослідження 25 пацієнтів (50 %) приймали подвійну терапію Комбісартом 5/160 мг 1 раз на добу, і 25 пацієнтів (50 %) приймали потрійну терапію Комбісартом Н у дозі 5/160/12,5 мг 1 раз на добу. У групі подвійної терапії 8 пацієнтів (32 %) потребували титрації дози, а 68 % пацієнтів залишилися на початковій подвійній комбінації (рис. 3). У трьох пацієнтів із групи подвійної комбінації виникли побічні ефекти, що потребували відміни препарату: в 1 пацієнта виник набряк Квінке після прийому першої дози препарату, що було обумовлено реакцією на амлодипін, в 1 пацієнта виникла тахікардія, через що він відмовився від прийому препарату, ще в 1 пацієнта виникло різке зниження артеріального тиску, через що він також відмовився від прийому препарату. У групі потрійної терапії 15 пацієнтів (60 %) потребували титрації дози, а 40 % пацієнтів залишилися на початковій потрійній комбінації (рис. 4). У 4 пацієнтів із групи потрійної комбінації виникли побічні ефекти, що потребували відміни препарату: у 2 пацієнтів виникли набряки гомілок, що потребувало відміни препарату, й у 2 пацієнтів виникла тахікардія, через що вони відмовилися від прийому препарату. Отже, 46 % пацієнтів у нашому дослідженні потребували титрації початкової дози препарату. Відміна препарату мала місце в 7 пацієнтів (14 %), що було пов'язано з виникненням побічних ефектів амлодипіну.

На фоні терапії подвійною й потрійною комбінацією валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду в загальній групі зниження офісного САТ/ДАТ на етапах 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці становило 16,7/14,9 мм

рт.ст., 33,9/19,5 мм рт.ст., 35,6/22,5 мм рт.ст. відповідно ( $p < 0,05$ ) для всіх значень. Дані наведені на рис. 5. Достовірних змін офісної ЧСС відмічено не було: 70,7 уд/хв на початку дослідження і 65,4 уд/хв у кінці дослідження.

Ми проаналізували динаміку офісного САТ окремо в пацієнтів, які приймали подвійну комбінацію валсартану/амлодипіну у вигляді препарату Комбісарт, порівняно з потрібною комбінацією валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду — Комбісарт Н. На фоні терапії валсартаном/амлодипіном зниження офісного САТ на етапах 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці становило 19,

34, 35 мм рт.ст. відповідно ( $p < 0,05$ ) для всіх значень. Аналогічні, але більш виражені зміни спостерігались на фоні потрібної комбінованої терапії валсартаном/амлодипіном/гідрохлортіазидом. Так, зниження офісного САТ на етапах 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці становило 15 мм рт.ст., 34 мм рт.ст., 42 мм рт.ст. відповідно ( $p < 0,05$ ) для всіх значень. Різниця через 3 місяці становила 7 мм рт.ст. між групами в кінці періоду лікування. Тобто потрібна комбінація була більш ефективною порівняно з подвійною комбінацією, що абсолютно закономірно. Дані наведені на рис. 6.

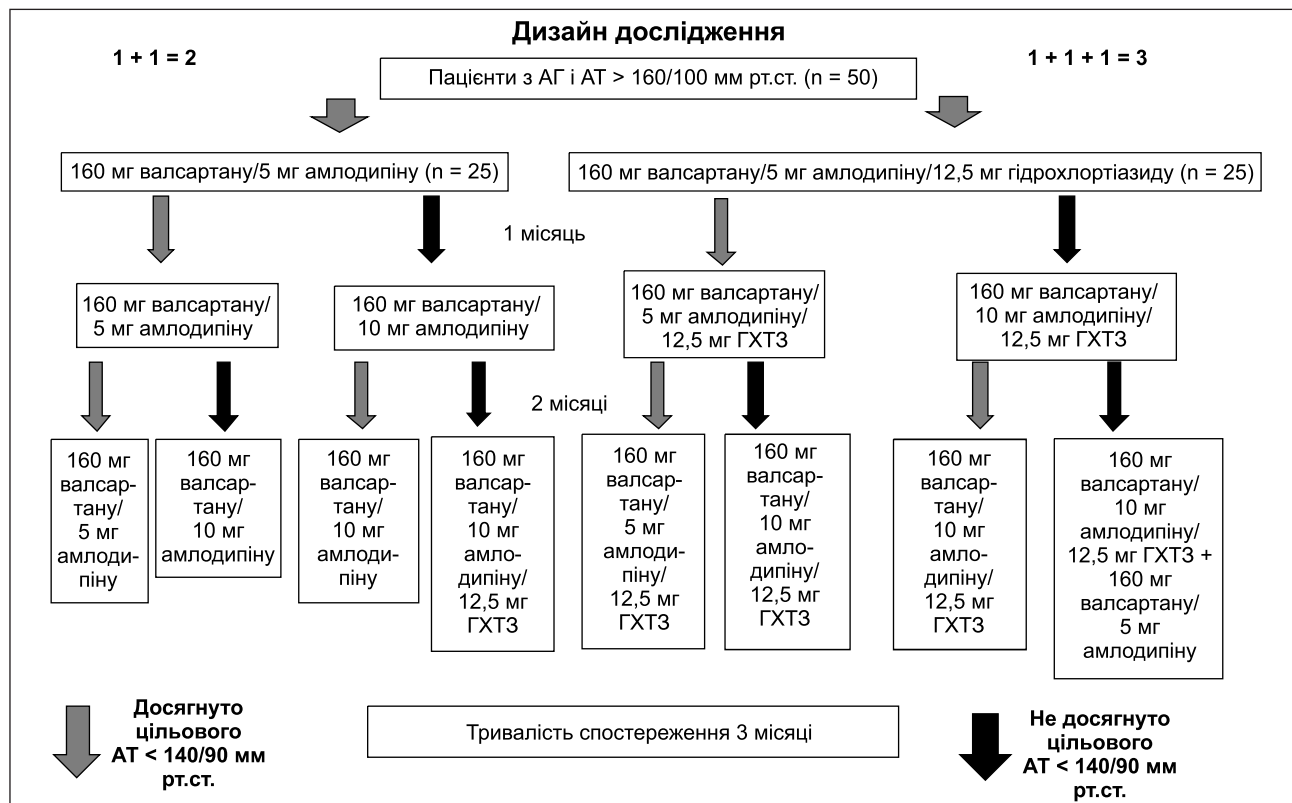


Рисунок 1. Схема призначення лікування

Таблиця 2. Клініко-демографічна характеристика пацієнтів обох груп на початку дослідження ( $M \pm m$ )

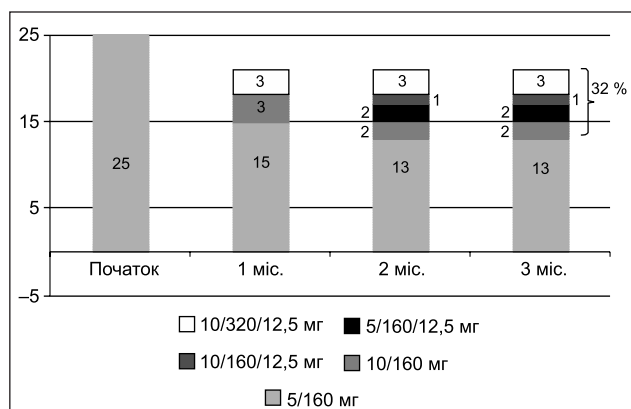
| Показники              | Комбісарт   | Комбісарт Н | P  |
|------------------------|-------------|-------------|----|
| Жінки/чоловіки, %      | 54,2/45,8   | 44,6/55,4   | НД |
| Тривалість АГ, роки    | 8,65 ± 1,46 | 8,73 ± 1,19 | НД |
| Вік, роки              | 57,9 ± 2,3  | 54,1 ± 2,6  | НД |
| ІМТ, кг/м²             | 30,1 ± 0,9  | 32,4 ± 0,9  | НД |
| Офісний САТ, мм рт.ст. | 159,1 ± 2,9 | 164,1 ± 1,9 | НД |
| Офісний ДАТ, мм рт.ст. | 96,9 ± 2,0  | 99,8 ± 1,8  | НД |
| Офісна ЧСС             | 69,0 ± 1,9  | 72,2 ± 1,9  | НД |
| Палють, %              | 4,2         | 7,7         | НД |
| Вживають алкоголь, %   | 25          | 23,1        | НД |
| Приймають статини, %   | 58,3        | 46,2        | НД |
| Приймають аспірин, %   | 25          | 25          | НД |

Примітка: тут і в табл. 3, 4: НД — недостовірно.

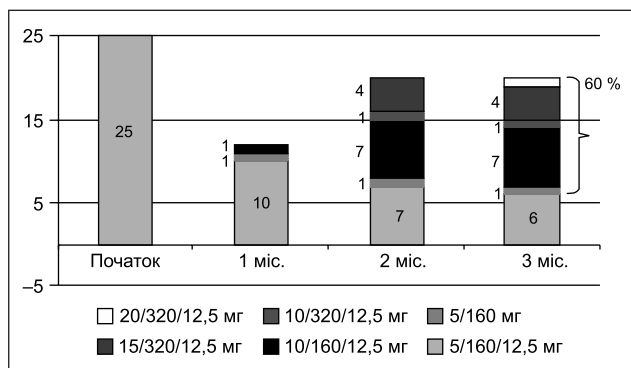
Досягнення цільового рівня офісного АТ у кінці періоду спостереження в цілому по групі спостерігалось у 93,3 % пацієнтів. У групі подвійної терапії досягли цільового офісного АТ 90,9 % хворих, у групі потрійної комбінації — 95,7 % пацієнтів (рис. 7).



**Рисунок 2. Структура розподілу пацієнтів за вагою**



**Рисунок 3. Структура призначення подвійної комбінації**



**Рисунок 4. Структура призначення потрійної комбінації**

Нещодавно було розроблено новий показник артеріальної жорсткості — серцево-гомільковий судинний індекс. Було повідомлено, що CAVI корелює з іншими факторами серцево-судинного ризику, що відображає ступінь атеросклеротичних змін з добродією відтворюваністю в пацієнтів, які регулярно проходять медичні огляди, пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й пацієнтів на гемодіалізі, які страждають від атеросклеротичних захворювань [37, 49, 51].

Крім того, у пацієнтів із високим рівнем серцево-судинного ризику також було встановлено точність і корисність CAVI порівняно з іншими параметрами атеросклерозу, що свідчить про цінність CAVI як способу довгострокового прогнозування ризику ССЗ [35–37].

CAVI відображає жорсткість аорти, стегнової артерії й великогомілкової артерії в цілому, і одна значна особливість полягає в тому, що теоретично CAVI не залежить від артеріального тиску. CAVI також добре співвідноситься з коронарним стенозом, цукровим діабетом і метаболічним синдромом [2–6]. Великих популяційних досліджень про важливість визначення CAVI при ожирінні та метаболічному синдромі, що є попередником серцево-судинних захворювань, не проводилося. Крім того, проспективне дослідження CAVI не повідомляло про терапевтичний ефект в інших галузях, зокрема, щодо зменшення ваги, яке сприяє зниженню ризику розвитку атеросклерозу [14, 15].

Японські дослідники Noriko Satoh, Akira Shimatsu, Yasuhisa Kato, Rika Araki, Kazunori Koyama зі співавт. провели оцінку серцево-гомількового судинного індексу як нового показника артеріальної жорсткості незалежно від кров'яного тиску при ожирінні й метаболічному синдромі. Це перше дослідження, що вивчало клінічні зв'язки між метаболічним синдромом і CAVI — нещодавно розробленим показником артеріальної жорсткості. Це дослідження є першим, яке продемонструвало, що CAVI має більше значення в пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом, ніж у пацієнтів з ожирінням, які не мають метаболічного синдрому. Багатофакторний регресійний аналіз ( $r^2 = 0,12$ ) показав, що зниження ІМТ і збільшення рівня адипонектину були незалежними предикторами змін CAVI ( $\beta = 0,171$ ,  $p = 0,029$ ;  $\beta = -0,162$ ,  $p = 0,039$  відповідно).

Автори спостереження припускають, що підвищений показник CAVI пов'язаний із гіпоадипонектинемією, предиктором початку цукрового діабету, і майбутніми серцево-судинними побічними ефектами. Нещодавно було повідомлено, що CAVI суттєво корелювала з кількістю стенозованих судин, виявлених при коронароангіографії, і що тільки CAVI, а не товщина комплексу інтима-медіа й оцінка бляшки був пов'язаний з тяжкістю коронарного атеросклерозу [13]. Ці висновки дозволяють припустити, що CAVI забезпечує більш

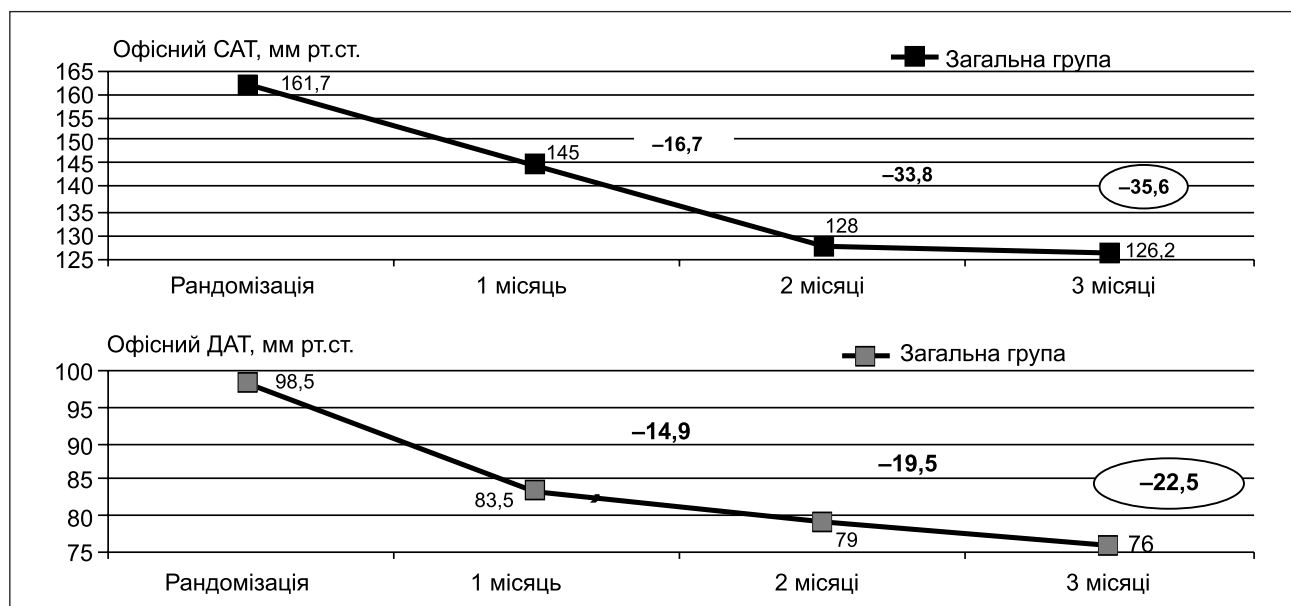
чутливий прогностичний показник серцево-судинних захворювань у хворих на метаболічний синдром [37].

Ми проаналізували динаміку стану артерій за даними САVI (серцево-гомількового судинного індексу) через 3 місяці. Наші пацієнти мали ожиріння й АГ, але достовірної динаміки індексу САVI нами відмічено не було. Недостовірна різниця індексу САVI обумовлена нетривалим періодом до-

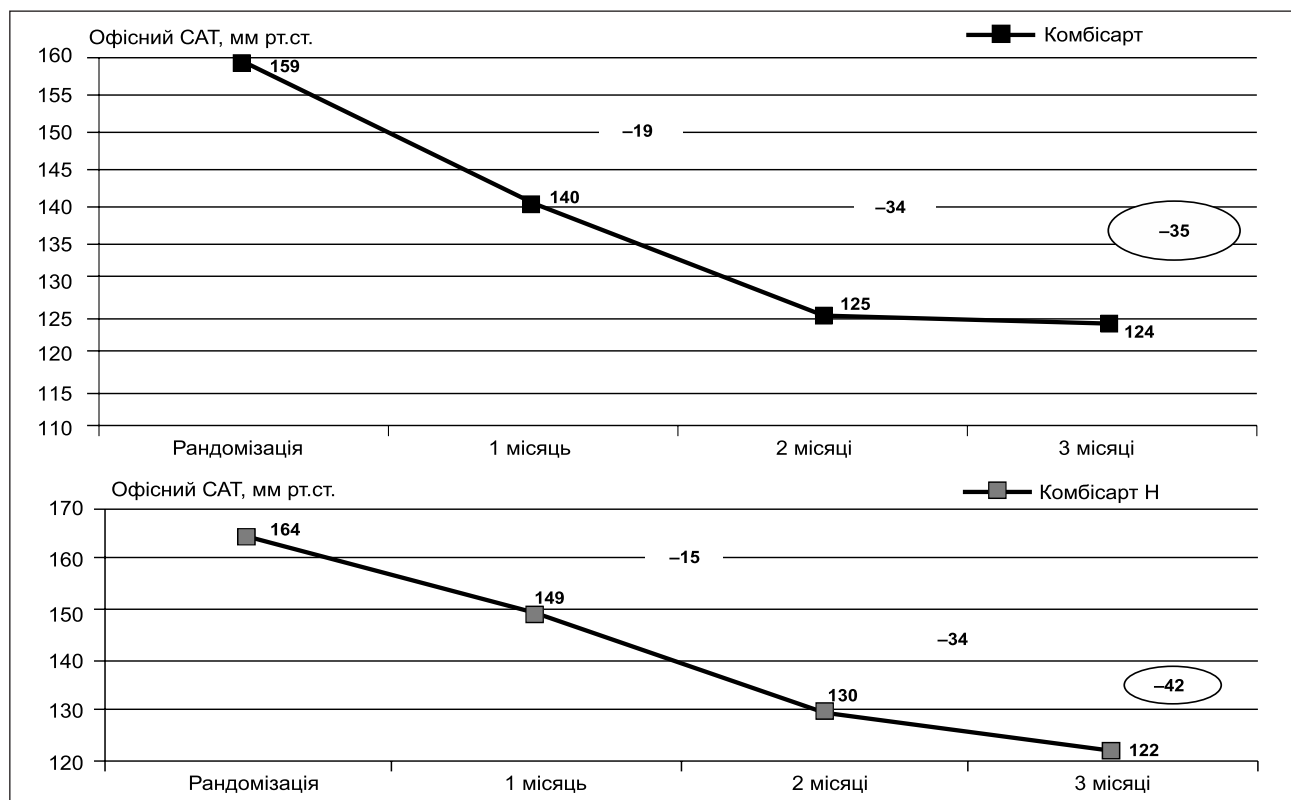
слідження (лише 3 місяці), оскільки для достовірних змін індексу САVI необхідно понад 12 місяців спостереження.

Ми не визначали рівень лептину й адипонектину і не аналізували наших пацієнтів згідно з критеріями метаболічного синдрому. Дані наведені в табл. 3.

Нами не відмічено достовірної динаміки лабораторних показників протягом 3 місяців лікування за винятком рівня сечової кислоти, що достовірно



**Рисунки 5. Динаміка офісного АТ у загальній групі**



**Рисунки 6. Динаміка офісного САТ: Комбісарт і Комбісарт Н**

знизився в групі потрійної комбінації, тобто додавання гідрохлортіазиду в потрійній комбінації не мало негативного впливу на рівень сечової кислоти. Наші дані демонструють, що ГХТЗ безпечний для пацієнтів, навіть для тих, у кого високий вміст сечової кислоти. Дані наведені в табл. 4.

Ми оцінювали вплив терапії в групах спостереження на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД. У дослідженні Р. Aranda зі співавт. у 2130 чоловіків із АГ вивчали поширеність ЕД та встановили, що 45,8 % чоловіків з АГ мали ЕД [4]. У дослідженні М. Doumas зі співавт. порівнювали поширеність ЕД у гіпертензивних і нормотензивних чоловіків і встановили, що поширеність ЕД у чоловіків із АГ становила 35,2 %, а в нормотензивних чоловіків — 14,1 % [10]. Деякі дослідження показують, що ішемічна хвороба серця й ЕД мають спільні фактори ризику. Так, у дослідженні А. Greenstein зі співавт. ЕД корелювала з кількістю закритих коронарних артерій [12]. В основі еректильного збудження лежить вивільнення оксиду азоту. Тому всі чинники, що впливають

на вивільнення NO, можуть сприяти покращенню еректильної функції в чоловіків [13]. Валсартан як представник класу блокаторів рецепторів ангіотензину II позитивно впливає на функцію ендотелію судин, сприяє посиленню вивільнення рівня NO. Тому ми вирішили дослідити, яким чином валсартан у комбінації з амлодипіном впливає на стан еректильної функції в чоловіків. Дані наведені на рис. 8. Нами не було виявлено достовірних змін еректильної функції в чоловіків, які брали участь у нашому дослідженні. Можливо, це було пов'язане з тим, що в нашому дослідженні переважали пацієнти з ожирінням і надмірною масою тіла, а, як відомо, ожиріння сприяє еректильній дисфункції, і за короткий термін спостереження (3 місяці) не могло бути достовірних змін. Також у нашому дослідженні ми отримали досить значне зниження системного артеріального тиску за рахунок фіксованої подвійної й потрійної комбінації, що може призводити до зниження притоку крові до статевих органів, особливо в чоловіків 60 років і старше, і тим самим сприяти еректильній дисфункції.

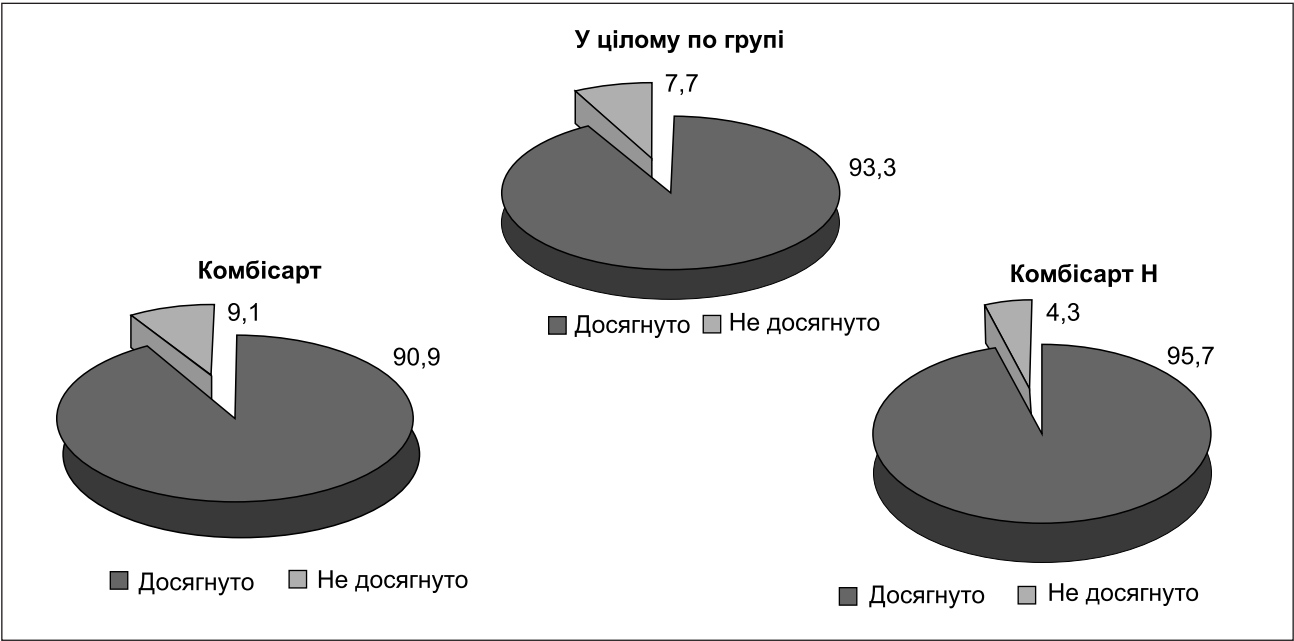


Рисунок 7. Досягнення цільового офісного АТ

Таблиця 3. Динаміка стану артерій за даними CAVI

| Показники                        | Комбісарт    |                 |    | Комбісарт Н  |                 |    |
|----------------------------------|--------------|-----------------|----|--------------|-----------------|----|
|                                  | До лікування | Після лікування | Р  | До лікування | Після лікування | Р  |
| CAVI справа                      | 8,68 ± 0,57  | 8,30 ± 0,55     | НД | 8,86 ± 0,39  | 8,50 ± 0,40     | НД |
| Гомілково-плечовий індекс справа | 1,05 ± 0,02  | 1,02 ± 0,02     | НД | 1,09 ± 0,02  | 1,10 ± 0,02     | НД |
| CAVI зліва                       | 8,49 ± 1,49  | 8,17 ± 1,49     | НД | 8,09 ± 0,53  | 8,27 ± 0,36     | НД |
| Гомілково-плечовий індекс зліва  | 1,04 ± 0,03  | 1,03 ± 0,03     | НД | 1,07 ± 0,03  | 1,09 ± 0,02     | НД |

Примітка: р = НД для різниці між групами вихідних і кінцевих показників.

**Таблиця 4. Динаміка лабораторних показників через 6 місяців лікування**

| Показники                               | Комбісарт    |                 |    | Комбісарт Н  |                 |       |
|-----------------------------------------|--------------|-----------------|----|--------------|-----------------|-------|
|                                         | До лікування | Після лікування | Р  | До лікування | Після лікування | Р     |
| Гемоглобін, г/л                         | 138,3 ± 1,9  | 136,3 ± 5,4     | НД | 148,5 ± 7,7  | 147,5 ± 7,0     | НД    |
| Еритроцити, × 10 <sup>12</sup> /л       | 4,6 ± 0,1    | 4,7 ± 0,1       | НД | 4,9 ± 0,2    | 4,8 ± 0,1       | НД    |
| Лейкоцити, × 10 <sup>9</sup> /л         | 5,9 ± 0,3    | 7,2 ± 0,5       | НД | 6,2 ± 0,5    | 6,1 ± 0,4       | НД    |
| Тромбоцити, × 10 <sup>9</sup> /л        | 291,7 ± 31,2 | 276,7 ± 33,1    | НД | 264,3 ± 23,7 | 250,6 ± 23,0    | НД    |
| Швидкість осідання еритроцитів, мм/год  | 12,7 ± 4,7   | 10,7 ± 5,8      | НД | 13,1 ± 2,9   | 14,3 ± 3,7      | НД    |
| Калій, ммоль/л                          | 4,7 ± 0,2    | 4,9 ± 0,4       | НД | 4,7 ± 0,2    | 4,3 ± 0,2       | НД    |
| Натрій, ммоль/л                         | 146,3 ± 1,8  | 143,8 ± 1,3     | НД | 144,1 ± 0,8  | 144,0 ± 0,9     | НД    |
| Креатинін, мкмоль/л                     | 88,1 ± 4,1   | 83,4 ± 4,6      | НД | 84,9 ± 4,9   | 90,8 ± 3,6      | НД    |
| Швидкість клубочкової фільтрації, мл/хв | 71,5 ± 4,4   | 73,5 ± 5,2      | НД | 78,9 ± 5,7   | 77,4 ± 4,2      | НД    |
| Білірубін, мкмоль/л                     | 15,3 ± 1,7   | 16,2 ± 3,1      | НД | 12,1 ± 0,7   | 11,0 ± 1,0      | НД    |
| АСТ, Од/л                               | 24,4 ± 2,7   | 24,3 ± 3,3      | НД | 27,4 ± 2,9   | 28,7 ± 3,5      | НД    |
| АЛТ, Од/л                               | 23,6 ± 3,3   | 20,0 ± 3,9      | НД | 34,1 ± 5,0   | 27,2 ± 6,0      | НД    |
| Сечова кислота, мкмоль/л                | 352,8 ± 26,9 | 352,9 ± 24,6    | НД | 368,2 ± 21,5 | 327,0 ± 11,7    | 0,037 |
| Глюкоза, ммоль/л                        | 6,1 ± 0,3    | 5,8 ± 0,3       | НД | 5,9 ± 0,2    | 5,9 ± 0,3       | НД    |
| Загальний холестерин, ммоль/л           | 5,1 ± 0,2    | 5,0 ± 0,6       | НД | 5,4 ± 0,3    | 4,9 ± 0,4       | НД    |
| Тригліцериди, ммоль/л                   | 1,2 ± 0,2    | 1,4 ± 0,3       | НД | 2,0 ± 0,2    | 2,0 ± 0,4       | НД    |
| ЛПВЩ, ммоль/л                           | 1,3 ± 0,1    | 1,1 ± 0,2       | НД | 1,2 ± 0,1    | 1,2 ± 0,1       | НД    |
| ЛПНЩ, ммоль/л                           | 3,0 ± 0,2    | 3,3 ± 0,6       | НД | 3,6 ± 0,2    | 3,3 ± 0,4       | НД    |
| ЛПДНЩ, ммоль/л                          | 0,8 ± 0,1    | 0,9 ± 0,2       | НД | 2,8 ± 1,6    | 1,1 ± 0,2       | НД    |
| Індекс атерогенності                    | 3,1 ± 0,4    | 3,4 ± 2,1       | НД | 3,5 ± 0,2    | 3,4 ± 0,6       | НД    |

Ми провели анкетування за опитувальником Моріскі — Гріна на початку й через 3 місяці прийому Комбісарту та Комбісарту Н. Дані наведені на рис. 9.

*Опитувальник Моріскі (MMAS-8) щодо прихильності пацієнтів до лікування:*

1. Забували ви коли-небудь випити таблетки для зниження тиску? Так/ні.

2. За останні 2 тижні чи бували у вас дні, коли ви не приймали ніяких антигіпертензивних препаратів? Так/ні.

3. Чи припиняєте ви прийом препаратів через погіршення вашого стану після їх прийому? Так/ні.

4. Коли ви подорожували або залишали свій будинок, забували ви іноді взяти свої таблетки? Так/ні.

5. Чи приймали ви ваші таблетки вчора? Так/ні.

6. Коли ви почувалися добре й артеріальний тиск був у межах норми, припиняли ви коли-небудь прийом препаратів? Так/ні.

7. Чи турбує вас план прийому антигіпертензивних препаратів? Так/ні.

8. Як часто вам важко згадати про те, щоб вжити всі антигіпертензивні препарати?

а) Ніколи/рідко; б) рідко; в) іноді; г) зазвичай; г) завжди.

*Додаткові запитання:*

9. Чи впливає на прийом вами препаратів розмір таблетки? Так/ні.

10. Якби у вас був вибір, яку таблетку ви б взяли?

а) Меншого розміру; б) більшого розміру; в) немає значення.

Як видно з рис. 9, за даними опитувальника прихильності до лікування Моріскі — Гріна, на фоні фіксованої подвійної й потрійної комбінації у вигляді препаратів Комбісарт і Комбісарт Н відбувалося достовірне покращення прихильності до лікування за всіма питаннями анкети. Пацієнти достовірно менше стали забувати випити таблетки, вони почали стабільно й регулярно приймати терапію, набагато менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршення стану пацієнта після їх прийому, усі 100 % пацієнтів напередодні приймали антигіпертензивні препарати, пацієнти припинили відмінити собі терапію через добре самопочуття на фоні лікування, набагато менше пацієнтів турбував режим прийому препаратів. Ми ввели до анкети два додаткових питання: 9 і 10. Розмір таблетки для

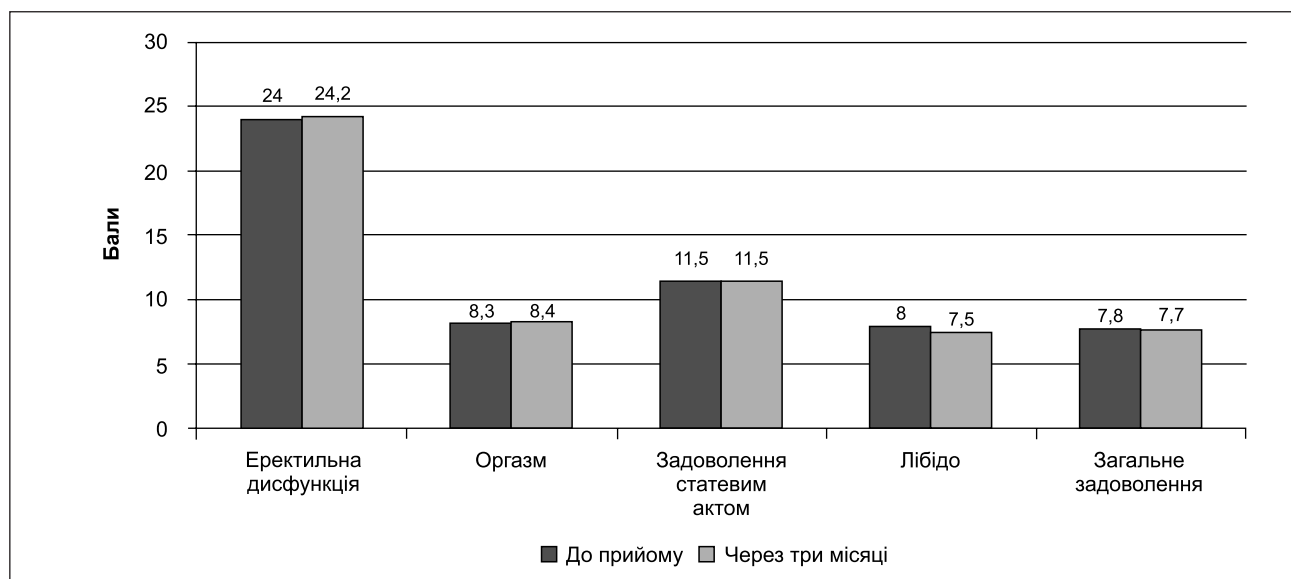


Рисунок 8. Динаміка еректильної функції за даними анкетування

пацієнтів мав значення тільки в 11,4 % пацієнтів на початку дослідження й достовірно не змінився через 3 місяці лікування (рис. 9).

Отже, терапія на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану й амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду у вигляді препаратів Комбісарт та Комбісарт Н сприяла покращенню прихильності до лікування, і, як наслідок, це призвело до кращого контролю АТ з досягненням цільового офісного АТ у 93,3 % пацієнтів.

## Обговорення

Дане дослідження показало, що при прийомі подвійної (на основі валсартану й амлодипіну) або потрійної (на основі валсартану, амлодипіну й гід-

рохлортіазиду) фіксованої комбінованої терапії відбувалося значне вірогідне зниження офісного артеріального тиску в пацієнтів із помірною й тяжкою артеріальною гіпертензією. Зниження офісного АТ у цілому по групі становило 35,6/22,5 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), 35/19 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) — на подвійній комбінації і 42/26 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) — на потрійній.

Понад 90 % (93,3 %) усіх досліджуваних пацієнтів на терапії Комбісартом і Комбісартом Н досягли цільового рівня АТ, причому в групі Комбісарту Н кількість таких пацієнтів була ще більшою — 95,7 %.

Оскільки дані досліджень вказують на позитивний вплив валсартану й амлодипіну на еластичність судин, ми включили в дослідження оцінку CAVI. Відсутність достовірної різниці індексу після тримісячно-

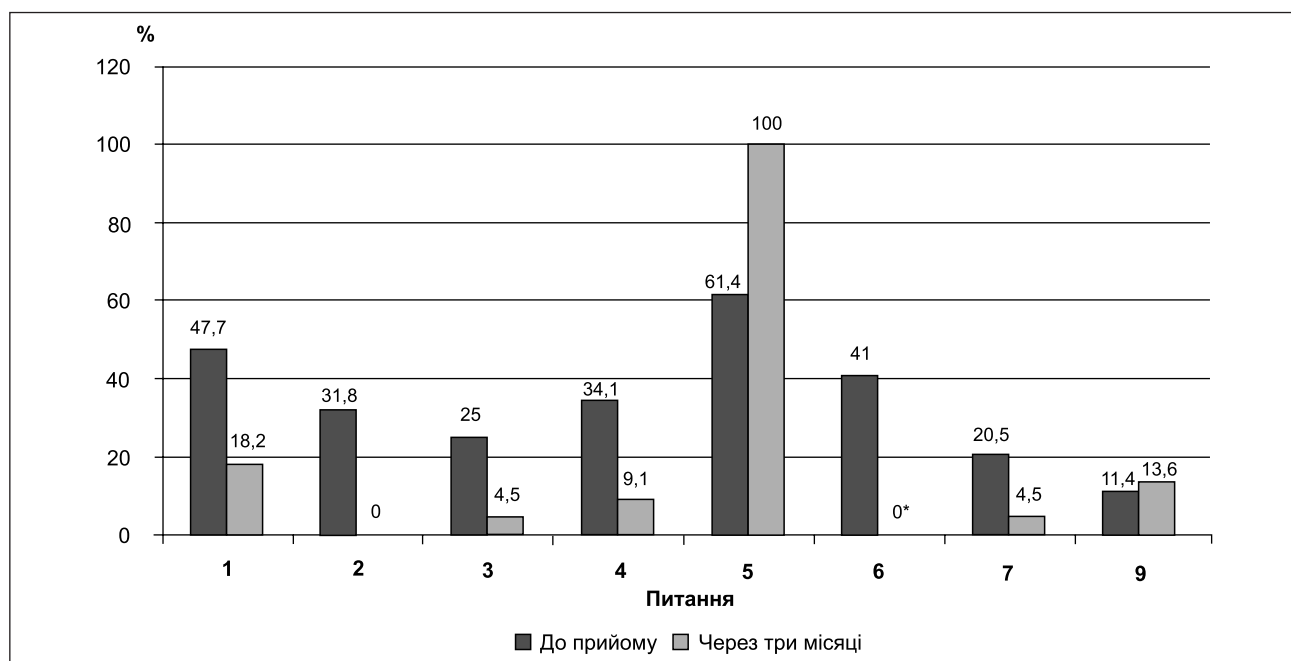


Рисунок 9. Результати за опитувальником Моріскі — Гріна

го лікування Комбісартом/Комбісартом Н, можливо, пов'язана з нетривалим періодом спостереження пацієнтів.

Безпечність використовуваних у дослідженні комбінацій доводить відсутність негативної динаміки лабораторних показників через 3 місяці лікування. Причому ми відмітили позитивний вплив потрібної комбінації із гідрохлортіазидом на рівень сечової кислоти — відбулось достовірне його зниження в групі Комбісарту Н.

Прийом подвійної й потрібної фіксованої комбінації сприяв покращенню прихильності пацієнтів до лікування. Пацієнти достовірно менше стали забувати випити таблетки, вони почали стабільно й регулярно приймати терапію, набагато менше стало випадків припинення прийому препаратів через погіршення стану пацієнта після їх прийому.

Отже, терапія на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану та амлодипіну/валсартану/гідрохлортіазиду у вигляді препаратів Комбісарт і Комбісарт Н сприяла покращенню прихильності до лікування, і як наслідок, це призвело до кращого контролю АТ з досягненням цільового офісного АТ у 93,3 % пацієнтів.

У цій низці публікацій подані результати порівняльного вивчення ефективності валсартану й інших гіпотензивних засобів, що призначаються у вигляді монотерапії. Так, монотерапія валсартаном порівнювалася з монотерапією блокатором кальцієвих каналів амлодипіном [1, 11, 16, 18, 19, 47, 48]. Показано, що зазначені препарати мають однакову гіпотензивну дію, однак терапія на основі валсартану може мати додаткові переваги. За даними проведеного в Японії клінічного дослідження VART (Valsartan Amlodipine Randomized Trial), валсартан і амлодипін однаково ефективно знижували артеріальний тиск у 1021 пацієнта із м'якою та помірною артеріальною гіпертензією (термін спостереження в дослідженні становив у середньому 3,4 року).

Ймовірність розвитку комбінованої первинної кінцевої точки (загальна смертність, раптова коронарна смерть, цереброваскулярні, серцево-судинні й ниркові ускладнення) в обох вивчених групах була порівнянною, однак у групі валсартану відзначалося значиме зменшення маси міокарда лівого шлуночка, зниження екскреції альбуміну із сечею та зменшення активації симпатичної нервової системи, на той час як у групі амлодипіну зазначені показники не змінювалися [33].

Так, за даними метааналізу L. Wang і співавт., частота досягнення цільового рівня артеріального тиску й ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні валсартану й олімесартану достовірно не відрізнялися [20, 56]. У двох інших метааналізах результатів короткострокових порівняльних досліджень були продемонстровані порівнянна гіпотензивна ефективність і однакова переносимість валсартану, епросартану й телмісартану [14]. Найпоширенішими причинами припинення прийому

фіксованих комбінацій валсартану/амлодипіну, за даними літератури, були побічні ефекти, що не були серйозними, найчастіше спостерігались периферичні набряки, головний біль, біль у спині, запаморочення й м'язові спазми.

У декількох клінічних дослідженнях вивчено поєднане застосування валсартану з гідрохлортіазидом у пацієнтів із артеріальною гіпертензією [28, 31]. У всіх публікаціях відзначена висока ефективність і достатня безпека такого поєднання гіпотензивних засобів. У трьох рандомізованих контрольованих порівняльних дослідженнях комбінована терапія розглянутими препаратами продемонструвала більш високу ефективність, ніж монотерапія валсартаном і гідрохлортіазидом в аналогічних дозах.

Показано, що така комбінація має додаткові переваги (зокрема, сприяє покращанню сексуальної функції в курців і некурців чоловічої статі) і добре переноситься [38].

Комбінація валсартану з гідрохлортіазидом (160/12,5 мг/добу) за своїм впливом на артеріальний тиск порівнянна з поєднанням «валсартан + амлодипін» (160/5 мг/добу) [22, 30, 31].

Ефективність фіксованої подвійної й потрібної комбінацій валсартану/амлодипіну й валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду була широко вивчена в багатьох рандомізованих дослідженнях у більше ніж 40 країнах світу, включно з людьми похилого віку, пацієнтами з ожирінням, цукровим діабетом або ізольованою систолічною гіпертензією [4, 7–9, 15, 17, 24, 25, 27, 30, 31].

J. Sison зі співавт. провели post hoc аналіз досліджень подвійної й потрібної комбінації. Вони проаналізували дані 23 досліджень подвійної комбінації, серед яких 15 — рандомізовані дослідження, що включали 5542 пацієнтів з АГ (валсартан/амлодипін 80/5 мг: n = 744; 160/5 мг: n = 2467; 160/10 мг: n = 1439; 320/5 мг: n = 126 і 320/10 мг: n = 766). 8 із 23 досліджень були обсерваційними, вони включали 1397 пацієнтів із 13 країн світу (дослідження EXCITE) (валсартан/амлодипін 80/5 мг: n = 356; 160/10 мг: n = 321; 160/5 мг: n = 709; 320/5 мг: n = 9 і 320/10 мг: n = 2). Досліджень потрібної комбінації було 7. Два з них — рандомізовані дослідження з 15 країн світу, що включали 804 пацієнтів з АГ (валсартан/амлодипін/ГХТЗ 160/10/25 мг: n = 233 і 320/10/25 мг: n = 571). П'ять із них — обсерваційні дослідження, що включали 9380 пацієнтів із 7 країн світу (валсартан/амлодипін/ГХТЗ 160/5/12,5 мг: n = 4413; 160/5/25 мг: n = 608; 160/10/12,5 мг: n = 2365; 160/10/25 мг: n = 962; 320/10/25 мг: n = 1032) [23, 50, 52].

У групі подвійної терапії середній вік пацієнтів становив 57,0 і 57,5 року в рандомізованих та обсерваційних дослідженнях відповідно. Середній рівень САТ на початку був вищим в обсерваційних дослідженнях порівняно з рандомізованими (164,6 мм рт.ст. проти 155,3 мм рт.ст.). Початкова демографічна характеристика й супутні захворювання були

порівнянні по групах. Зниження САТ через 12 тижнів у рандомізованих і обсерваційних дослідженнях становило: валсартан/амлодипін 80/5 мг — 17,4 мм рт.ст. проти 15,2 мм рт.ст.; 160/5 мг — 21,8 мм рт.ст. проти 16,4 мм рт.ст.; 160/10 мг — 24,5 мм рт.ст. проти 17,4 мм рт.ст.; 320/5 мг — 25,8 мм рт.ст. проти 16,7 мм рт.ст. і 320/10 мг — 25,8 мм рт.ст. проти 24,1 мм рт.ст. відповідно. Статистично значимою була різниця в зниженні САТ між рандомізованими й обсерваційними дослідженнями (–23,1 мм рт.ст. проти –17,9 мм рт.ст.;  $p = 0,04$ ). Зниження ДАТ у групі подвійної терапії через 12 тижнів у рандомізованих і обсерваційних дослідженнях становило: валсартан/амлодипін 80/5 мг — 11,8 мм рт.ст. проти 9,9 мм рт.ст.; для 160/5 мг — 12,5 мм рт.ст. проти 10,4 мм рт.ст.; для 160/10 мг — 14,6 мм рт.ст. проти 10,5 мм рт.ст.; для 320/5 мг — 14,4 мм рт.ст. проти 5,2 мм рт.ст. і для 320/10 мг — 15,7 мм рт.ст. проти 9,8 мм рт.ст. відповідно. У цілому статистично значимою була різниця в зниженні ДАТ між рандомізованими й обсерваційними дослідженнями (–13,8 проти –9,1 мм рт.ст.;  $p = 0,003$ ).

У групі потрійної терапії валсартаном/амлодипіном/ГХТЗ середній вік пацієнтів становив 63,1 року. Середній рівень САТ на початку був 160,6 мм рт.ст. Зниження САТ через 12 тижнів у рандомізованих і обсерваційних дослідженнях становило: валсартан/амлодипін/ГХТЗ 160/10/25 мг — 31,2 мм рт.ст. проти 25,2 мм рт.ст.; 320/10/25 мг — 32,3 мм рт.ст. проти 27,3 мм рт.ст. відповідно. Для інших доз зниження САТ не відрізнялось між групами і для дози 160/5/12,5 мг становило 28,7 мм рт.ст. (від початкового САТ 159,4 мм рт.ст.), для дози 160/5/25 мг — 26,6 мм рт.ст. (від початкового САТ 157,9 мм рт.ст.) і для дози 160/10/12,5 мг — 25,1 мм рт.ст. (від початкового САТ 159,8 мм рт.ст.). Зниження ДАТ для рандомізованих і обсерваційних досліджень становило для валсартану/амлодипіну/ГХТЗ 320/10/25 мг — 14,8 мм рт.ст. проти 13,7 мм рт.ст., а для валсартану/амлодипіну/ГХТЗ 160/10/25 мг — 12,5 мм рт.ст. проти 12,9 мм рт.ст. відповідно. Для інших доз зниження ДАТ не відрізнялось між групами і для дози 160/5/12,5 мг становило 14,0 мм рт.ст. (від початкового ДАТ 93,2 мм рт.ст.), для дози 160/5/25 мг — 13,3 мм рт.ст. (від початкового ДАТ 92,2 мм рт.ст.) і для дози 160/10/12,5 мг — 13,1 мм рт.ст. (від початкового ДАТ 91,8 мм рт.ст.).

Дослідження VALUE було проспективним мультинаціональним подвійним сліпим рандомізованим активно контрольованим дослідженням із використанням паралельних груп. Первинним завданням було порівняння тривалих впливів антигіпертензивної терапії, яку починали з валсартану або амлодипіну, на серцеву захворюваність і смертність при однаковому рівні досягнутого АТ у гіпертензивних пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. У дослідження VALUE включали пацієнтів 50 років і старше з лікованою або нелікованою гіпертензі-

єю і заздалегідь визначеним поєднанням серцево-судинних факторів ризику й серцево-судинного захворювання [30].

*Основні дані дослідження VALUE.* Частота основного показника, а саме сукупної точки серцевої смертності й захворюваності, між двома групами істотно не розрізнялася. Із вторинних кінцевих точок інфаркт міокарда набагато частіше ( $p = 0,02$ ) спостерігався в групі валсартану, тоді як частота госпіталізацій із приводу серцевої недостатності й інсульту (фатального й нефатального) була подібною між двома групами [34]. Подібне зниження виявили для лізиноприлу порівняно з амлодипіном у дослідженні ALLHAT, що може свідчити про те, що такий вплив пов'язаний із блокадою біологічних ефектів ангіотензину II [2].

Частота всіх серцево-судинних подій, включаючи інсульт, становила 1074 у групі валсартану на противагу 1021 у групі амлодипіну. Частота смерті від усіх причин істотно не відрізнялася між групами. Частота нових випадків цукрового діабету в дослідженні VALUE була істотно нижчою в групі валсартану порівняно з групою амлодипіну. Порівняно із застосуванням діуретиків або бета-блокаторів зменшення числа нових випадків цукрового діабету спостерігалось при лікуванні інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію й блокаторами ангіотензинових рецепторів. Діуретики й бета-блокатори негативно впливають на вуглеводний обмін, тоді як антагоністи кальцію й інгібітори АПФ вважаються метаболічно нейтральними.

У дослідженні VALUE при порівнянні антагоніста кальцію й блокатора ангіотензинових рецепторів у групі валсартану виявили зменшення числа нових випадків цукрового діабету на 23 %, що може свідчити про активний позитивний вплив цього препарату на тривалий метаболізм глюкози. Подібне зниження виявили для лізиноприлу порівняно з амлодипіном у дослідженні [1], що може свідчити про те, що такий вплив пов'язаний з блокадою біологічних ефектів ангіотензину II.

Результати дослідження VALUE можуть дати важливі прагматичні уроки щодо дизайну, проведення й аналізу подальших досліджень впливу антигіпертензивного лікування на клінічні наслідки. Результати дослідження забезпечують також новий погляд на клінічну значимість швидкого досягнення контролю АТ: знахідки свідчать, що рекомендованих цільових рівнів АТ слід досягати в межах відносно короткого проміжку часу (тижнів, а не місяців), зокрема, у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Крім того, результати привертають увагу до клінічної важливості відносно невеликих відмінностей АТ у межах діапазону нормального й помірно підвищеного артеріального тиску. Досягнення адекватного контролю артеріального тиску в пацієнтів високого ризику часто вимагає призначення комбінованої терапії одразу.

Отже, наше дослідження продемонструвало високу антигіпертензивну ефективність і покращання прихильності до лікування на фоні прийому генеричного комбінованого препарату Комбісарт Н (фіксована потрійна комбінація валсартану/амлодипіну/гідрохлортіазиду виробництва АТ «Київський вітамінний завод») і Комбісарт (подвійна фіксована комбінація валсартану/амлодипіну виробництва АТ «Київський вітамінний завод») у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією II–III ступеня.

## Висновки

1. Зниження офісного АТ у цілому по групі становило 35,6/22,5 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) і 35/19 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) і 42/26 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) на подвійній і потрійній комбінації відповідно.

2. Досягнення цільового АТ при офісному вимірюванні становило 93,3 % у всій групі і 90,9 % — на подвійній комбінації, 95,7 % — на потрійній комбінації.

3. Потрійна комбінація Комбісарт Н була більш ефективною в зниженні офісного артеріального тиску порівняно з подвійною комбінацією Комбісарт, що, в свою чергу, не супроводжувалось збільшенням побічних ефектів.

4. Подвійна й потрійні комбінації не виявили впливу на метаболізм пацієнтів і еректильну функцію в чоловіків, отже, вони мають високий профіль безпеки і добру переносимість.

5. Прийом подвійної й потрійної фіксованої комбінації сприяв покращанню прихильності пацієнтів до лікування.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## Список літератури

1. Allemann Y., Fraile B., Lambert M., Barbier M., Ferber P., Izzo J.L. Jr. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EXFAST) study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2008. — Vol. 10. — P. 185-194.
2. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002. — Vol. 18, № 288(23). — P. 2981-2997.
3. Asmar R., Gosse P., Quere S. et al. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine // *Blood Press. Monit.* — 2011. — Vol. 16. — P. 80-86.
4. Aranda P., Ruilope L.M., Calvo C. et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study // *Am. J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 17(2). — P. 139-145.
5. Baser O., Andrews L.M., Wang L., Xie L. Comparison of real world adherence, healthcare resource utilization and costs

for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free combination therapy // *J. Med. Econ.* — 2011. — Vol. 14. — P. 576-583.

6. Bhad P., Ayalasomayajula S., Karan R. et al. Evaluation of pharmacokinetic interactions between amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide in patients with hypertension // *J. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 51(6). — P. 933-942.

7. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study // *Hypertension*. — 2010. — Vol. 55 — P. 1314-1322.

8. Calhoun D.A., Crikelair N.A., Yen J., Glazer R.D. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: secondary analyses evaluating efficacy and safety // *Adv. Ther.* — 2009. — Vol. 26. — P. 1012-1023.

9. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Crikelair N., Jia Y., Glazer R.D. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2013. — Vol. 29. — P. 901-910.

10. Dumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects // *J. Androl.* — 2006. — Vol. 27(3). — P. 469-477.

11. Destro M., Luckow A., Samson M., Kandra A., Brunel P. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — Vol. 2. — P. 294-302.

12. Duan J., Chen J., Yin Q. et al. Pharmacokinetics of single and multiple oral doses of valsartan/amlodipine (80/5 mg) in healthy Chinese subjects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 50(1). — P. 33-43.

13. Greenstein A., Chen J., Miller H. et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? // *Int. J. Impot. Res.* — 1997. — Vol. 9(3). — P. 123-126

14. Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S., Bger R.H., Wanner C.; VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — Vol. 23(10). — P. 3174-3183.

15. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L., Barbier M., Hilker R., Brunel P. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 479-489.

16. Hermida R.C., Ayala D., Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2007. — Vol. 3. — P. 119-131.

17. Hermida R.C., Ayala D.E., Fontao M.J. et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing // *Chronobiol. Int.* — 2010. — Vol. 27. — P. 1287-1303.

18. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A. et al. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring

reduces cardiovascular risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 1165-1173.

19. Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects // *Hypertension.* — 2003. — Vol. 42. — P. 283-290.

20. Hoshino A., Nakamura T., Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2010. — Vol. 32. — P. 416-422.

21. Iqbal M., Khuroo A., Batolar L.S. et al. Pharmacokinetics and bioequivalence study of three oral formulations of valsartan 160 mg: a single-dose, randomized, open-label, three-period crossover comparison in healthy Indian male volunteers // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32(3). — P. 588-596.

22. Jiang J., Tian L., Huang Y. et al. Pharmacokinetic profiles of hydrochlorothiazide alone and in combination with benazepril or valsartan in healthy Chinese volunteers: evaluation of the potential interaction // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 49(12). — P. 756-764.

23. Sison J., Vega R.M.R., Hu Dayi, Bader G., Brunel P. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies // *Current Medical Research and Opinion.* — 2018. — 34(3). — 501-515. DOI: 10.1080/03007995.2017.1412682.

24. Kafrawy N.E., Rashwan M., Lion K., Khedr K., Nashaat N. Effectiveness and tolerability of fixed dose combination of amlodipine/valsartan in treatment of hypertension in the real-life setting among Egyptian patients // *Egyptian Heart J.* — 2014. — Vol. 66. — P. 30-35.

25. Kario K., Tomitani N., Kanegae H., Ishii H., Uchiyama K., Yamagiwa K., Shiraiwa T., Katsuya T., Yoshida T., Kanda K., Hasegawa S., Hoshida S. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based nocturnal home blood pressure monitoring — the NOCTURNE Study // *Circ. J.* — 2017. — Vol. 81. — P. 948-957.

26. Kasichayanula S., Chang M., Liu X. et al. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin // *Adv. Ther.* — 2012. — Vol. 29(2). — P. 163-177.

27. Khan W., Moin N., Iktidar S., Sakrani J., Abid R., Afzal J. et al. Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2014. — Vol. 8. — P. 45-55.

28. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 716-723.

29. Lenter C. Geigy Scientific Tables. — CIBA-GEIGY Corporation: Basel, 1990. — 278 p.

30. Lins R., Aerts A., Coen N., Hermans C., MacDonald K., Brie H. et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total

cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study) // *Ann. Pharmacother.* — 2011. — Vol. 45. — P. 727-739.

31. Mallat S.G., Itani H.S., Tanios B.Y. Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension // *Integr. Blood Press. Control.* — 2013. — Vol. 6. — P. 69-78.

32. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1281-357.

33. Nakayama K., Kuwabara Y., Daimon M., Shindo S., Fujita M., Narumi H., Mizuma H., Komuro I. Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART): design, methods, and preliminary results // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31(1). — P. 21-28. doi: 10.1291/hypres.31.21.

34. Mehlum M., Liestøl K., Julius S., Kjeldsen S.E., Hua T.A., Rothwell P.M., Mancia G., Parati G., Weber M.A., Berge E. Visit-to-visit blood pressure variability increases risk of stroke or cardiac events in patients given valsartan or amlodipine in the VALUE trial // *J. Hypertens.* — 2015. — Vol. 33, Suppl. 1. — e40. doi: 10.1097/01.hjh.0000467454.55397.ea.

35. Mizuguchi Y., Oishi Y., Tanaka H. et al. Arterial stiffness is associated with left ventricular diastolic function in patients with cardiovascular risk factors: early detection with the use of cardio-ankle vascular index and ultrasonic strain imaging // *J. Card. Fail.* — 2007. — Vol. 13. — P. 744-751.

36. Nakamura K., Tomaru T., Yamamura S., Miyashita Y., Shirai K., Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis // *Circ. J.* — 2008. — Vol. 72. — P. 598-604.

37. Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al. Evaluation of the Cardio-Ankle Vascular Index, a New Indicator of Arterial Stiffness Independent of Blood Pressure, in Obesity and Metabolic Syndrome // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31 — P. 1921-1930.

38. Okeahialam B.N. Valsartan, an angiotensin receptor blocker treats sexual dysfunction in a female hypertensive: a case report // *Afr. J. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 40(3). — P. 273-275.

39. Omboni S., Parati G., Palatini P. et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study // *J. Hypertens.* — 1998. — Vol. 16. — P. 733-738.

40. Ostchega Y., Zhang G., Hughes J., Nwankwo T. Factors Associated with Hypertension Control in U.S. Adults Using 2017 ACC/AHA Guidelines: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2016 // *Am. J. Hypertens.* — 2018. — Vol. 29. doi: 10.1093/ajh/hpy047. [Epub ahead of print]

41. Periard D., Rey M.A., Casagrande D. et al. The effect of valsartan versus non-RAAS treatment on autoregulation of cerebral blood flow // *Cerebrovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 34(1). — P. 78-85.

42. Parati G., Asmar R., Bilo G. et al. Effectiveness and safety of high-dose valsartan monotherapy in hypertension treatment: the Val-Top study // *Hypertens Res.* — 2010. — Vol. 33(10). — P. 986-994.

43. Pereira M., Lunet N., Azevedo A., Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27. — P. 963-975.

44. Philipp T., Smith T.R., Glazer R. et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-

group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29. — P. 563-580.

45. Pogue V., Rahman M., Lipkowitz M. et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 53. — P. 20-27.

46. Safar M.E., Protogerou A., Blacher J. Central blood pressure under angiotensin and calcium channel blockade // *Hypertension.* — 2009. — Vol. 54. — P. 704-706.

47. Salles G.F., Reboldi G., Fagard R.H. et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) meta-analysis // *Hypertension.* — 2016. — Vol. 67. — P. 693-700.

48. Sawada T., Yamada H., Dahl f B., Matsubara H. for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 2461-2469.

49. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2006. — Vol. 13. — P. 101-107.

50. Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R., Kitchlew A.R., Cho B., Ueng K.C. et al. Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide

in hypertension: the EXCITE study // *Curr. Med. Res Opin.* — 2014. — Vol. 30. — P. 1937-1945.

51. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness // *Circ. J.* — 2007. — Vol. 71. — P. 1710-1714.

52. Weycker D., Keskinaslan A., Levy D.G. et al. Effectiveness of add-on therapy with amlodipine in hypertensive patients receiving valsartan // *Blood Press. Suppl.* — 2008. — Vol. 2. — P. 5-12.

53. Yoshida H., Shimizu M., Ikewaki K. et al. Jikei Heart Study group. Sex differences in effects of valsartan administration on cardiovascular outcomes in hypertensive patients: findings from the Jikei Heart Study // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28(6). — P. 1150-1157.

54. Zakeri-Milani P., Valizadeh H., Islambulchilar Z., Nemat M. Pharmacokinetic and bioequivalence study of two brands of valsartan tablets in healthy male volunteers // *Arzneimittelforschung.* — 2010. — Vol. 60(2). — P. 76-80.

55. Noike H., Nakamura K., Sugiyama Y. et al. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2010. — Vol. 17(5). — P. 517-525.

56. Wang L., Zhao J.W., Liu B., Shi D., Zou Z., Shi X.Y. Anti-hypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* — 2012. — Vol. 12(5). — P. 335-344. doi: 10.2165/11597390-000000000-00000.

Отримано 11.05.2018

Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Торбас Е.А., Кушнір С.Н.

ГУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» НАМН України», г. Київ, Україна

### Изменения офисного артериального давления и приверженность к лечению у пациентов с артериальной гипертензией в исследовании ТРИМАРАН (эффективность генерических препаратов Комбисарт Н и Комбисарт (фиксированная комбинация валсартана и амлодипина))

**Резюме. Актуальность.** Несмотря на широкие возможности медикаментозного лечения, контроль артериальной гипертензии остается не очень хорошим во всем мире. Многие пациенты имеют хороший результат при применении комбинированной терапии и достигают целевого уровня артериального давления. Однако около 2/3 из них принимают многокомпонентную антигипертензивную терапию. Наиболее эффективные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов включают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (блокаторы рецепторов к ангиотензину II или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) в комбинации с антагонистами кальция и/или диуретиками. **Цель:** оценить терапевтическую эффективность генерической фиксированной тройной комбинации валсартана/амлодипина/гидрохлортиазид и двойной фиксированной комбинации валсартана/амлодипина в лечении пациентов с артериальной гипертензией II—III степени. **Материалы и методы.** В исследование включались пациенты с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией без сахарного диабета. Пациенты были разделены на 2 группы. Первой группе (n = 25) было назначена фиксированная тройная комбинация 160 мг валсартана/5 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазид один раз в сутки утром в течение 1 месяца. Пациенты второй

группы (n = 25) получали по аналогичной схеме двойную фиксированную комбинацию 160 мг валсартана/5 мг амлодипина один раз в сутки утром в течение 1 месяца. Если через 1 месяц терапии был достигнут целевой уровень офисного АД, то пациенты продолжали принимать назначенную терапию в прежней дозе. Если через 1 месяц лечения не был достигнут целевой уровень офисного АД < 140/90 мм рт.ст., пациентам первой группы назначалась таблетка препарата Комбисарт Н в дозе 160 мг валсартана/10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазид еще на 1 месяц. Пациентам второй группы назначалась 1 таблетка препарата Комбисарт — 160 мг валсартана/10 мг амлодипина еще на 1 месяц. Если через 2 месяца терапии достигнут целевой уровень офисного АД, то пациенты продолжали принимать назначенную терапию в прежней дозе. Если через 2 месяца лечения не было достижения целевого уровня офисного АД < 140/90 мм рт.ст., пациентам первой группы назначалась дополнительно таблетка препарата Комбисарт (160 мг валсартана/5 мг амлодипина) на вечерний прием еще на 1 месяц. Пациентам второй группы назначалась дополнительно таблетка препарата Комбисарт Н в дозе 160 мг валсартана/10 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлортиазид на 1 месяц. Через 3 месяца лечения происходил контроль терапии. **Результаты.** В исследование было включено

50 пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. Средний возраст больных составил  $54,9 \pm 1,8$  (25–75) года. Средняя масса тела составляла  $92,4 \pm 2,6$  кг. Средний индекс массы тела —  $31,2 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>. Средние цифры офисного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в начале исследования составили  $161,7 \pm 1,8$  мм рт.ст. и  $98,5 \pm 1,4$  мм рт.ст. соответственно. Средняя офисная частота сердечных сокращений —  $70,7 \pm 1,4$  уд/мин. Средние уровни АД при амбулаторном мониторинговании составляли: САД —  $140,8 \pm 1,1$  мм рт.ст., ДАД —  $84,4 \pm 1,2$  мм рт.ст. Средняя суточная частота сердечных сокращений —  $71,5 \pm 1,5$  уд/мин. Только 5 (10 %) пациентов имели нормальный вес тела, 17 (34 %) пациентов имели избыточный вес тела, 19 (38 %) пациентов имели ожирение I степени, 6 (12 %) пациентов — ожирение II степени, 3 пациента (6 %) имели ожирение III степени. Снижение офисного АД составило  $35,6/22,5$  мм рт.ст. ( $P < 0,05$ ) в целом по группе,  $35/19$  мм рт.ст. ( $P < 0,05$ ) и  $42/26$  мм рт.ст. ( $P < 0,05$ ) — при применении двойной и тройной комбинации соответственно. Целевого АД при офисном измерении достигли 93,3 % пациентов во всей группе, 90,9 % — на двойной

комбинации и 95,7 % — на тройной комбинации. Тройная комбинация была более эффективной в снижении офисного артериального давления по сравнению с двойной комбинацией, и ее применение не сопровождалась увеличением побочных эффектов. Отмена препарата наблюдалась у 7 (14 %) пациентов, преимущественно за счет побочного действия в виде сердцебиения и отеков голеней на фоне приема амлодипина. В группе двойной комбинации отмена была у 3 (6 %) пациентов, в группе тройной комбинации — у 4 (8 %) пациентов. Прием двойной и тройной фиксированной комбинации способствовал улучшению приверженности пациентов к лечению по опроснику Мориски — Грина. **Выводы.** Фиксированные генерические комбинации валсартана/амлодипина и валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида были эффективны в снижении офисного артериального давления у пациентов с умеренной и тяжелой гипертензией, способствовали улучшению приверженности к лечению и хорошо переносились больными.

**Ключевые слова:** фиксированная комбинация; эффективность; приверженность; артериальная гипертензия; валсартан; амлодипин; гидрохлоротиазид

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, O.O. Torbas, S.M. Kushnir

State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

### Changes in office blood pressure and adherence to treatment in patients with arterial hypertension in TRIMARAN trial (Effectiveness of the generic drug Kombisart H and Kombisart (fixed combination of valsartan and amlodipine))

**Abstract. Background.** In spite of the wide possibilities of medical treatment, control of hypertension is not very good in the whole world. Many patients achieve a good result when using combination therapy and reach the target blood pressure level. However, about 2/3 of them take multicomponent antihypertensive therapy. The most effective fixed combinations of antihypertensive drugs include renin-angiotensin-aldosterone system blockers (blockers of angiotensin II receptors or angiotensin-converting enzyme inhibitors) in combination with calcium antagonists and/or diuretics. Purpose of this study was to evaluate the therapeutic efficacy of generic fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide and fixed double combination of valsartan/amlodipine in the treatment of patients with stage II–III hypertension. **Materials and methods.** The study included 50 patients with moderate and severe hypertension without diabetes mellitus. They were divided into 2 groups. A fixed triple combination of 160 mg valsartan/5 mg amlodipine/12.5 mg hydrochlorothiazide was administered to the first group ( $n = 25$ ) once a day, in the morning for 1 month. Patients in the second group ( $n = 25$ ) received a fixed double combination of 160 mg valsartan/5 mg amlodipine once a day, in the morning for 1 month, according to the same scheme. If after 1 month of therapy the target level of office blood pressure was achieved, patients continued to receive the prescribed therapy in the previous dose. If after 1 month of treatment the target level of office blood pressure  $< 140/90$  mmHg was not achieved, patients of the first group received tablet of Kombisart H — 160 mg valsartan/10 mg amlodipine/12.5 mg hydrochlorothiazide for another 1 month. Patients in the second group received 1 tablet of Kombisart — 160 mg valsartan/10 mg amlodipine for another 1 month. If after 2 months of treatment the target level of office blood pressure  $< 140/90$  mmHg was not achieved, patients of the first group were additionally administered 1 tablet of Kombisart (160 mg valsartan/5 mg amlodipine) with evening meal for another 1 month. Patients in the second group additionally received Kombisart H at a dose of 160 mg valsartan/10 mg amlodipine/12.5 mg

hydrochlorothiazide per month. After 3 months of treatment, there was the control of therapy. **Results.** The study included 50 patients with moderate and severe hypertension. The average age of patients was  $54.9 \pm 1.8$  (25–75) years. The average body weight was  $92.4 \pm 2.6$  kg. The average body mass index —  $31.2 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup>. The average office of systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) at baseline were  $161.7 \pm 1.8$  mmHg and  $98.5 \pm 1.4$  mmHg, respectively. The office heart rate was  $70.7 \pm 1.4$  bpm. Average blood pressure levels at ambulatory monitoring were  $140.8 \pm 1.1$  mmHg for SBP and  $84.4 \pm 1.2$  mmHg for DBP. Average daily heart rate —  $71.5 \pm 1.5$  bpm. Only 5 (10 %) patients had normal body weight, 17 (34 %) were overweight, 19 (38 %) had obesity degree I, 6 (12 %) — obesity degree II, 3 (6 %) persons — obesity degree III. A decrease in the office blood pressure (SBP/DBP) in general was  $35.6/22.5$  mmHg ( $p < 0.05$ ),  $35/19$  mmHg ( $p < 0.05$ ) on the double combination and  $42/26$  mmHg ( $p < 0.05$ ) on the triple combination. The rate of achieving target BP in office monitoring was 93.3 % in the whole group, 90.9 % — on the double combination and 95.7 % — on triple combination. The triple combination was more effective in reducing office blood pressure compared to the double combination that was not accompanied by an increase in side effects. The withdrawal of the drug was observed in 7 (14 %) patients, mainly due to side effects in the form of palpitations and edema of the legs on the background of amlodipine administration. In the group of double combination, withdrawal was only in 3 (6 %) patients, in the triple combination group — in 4 (8 %). The double and triple fixed combination improved the patient's adherence to treatment according to Morisky-Green questionnaire. **Conclusions.** Fixed generic combinations of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide were effective in reducing the level of office blood pressure in patients with moderate and severe hypertension, improving adherence to treatment and were well tolerated.

**Keywords:** fixed combination; efficacy; arterial hypertension; valsartan; amlodipine; hydrochlorothiazide