АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Трехкомпонентая антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2}*, Алексей Иванович Кочетков¹, Антонина Владимировна Стародубова^{3,4}, Ирина Васильевна Голобородова¹, Елена Анатольевна Смолярчук²

- ¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1
- ² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2
- ³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи Россия, 109240, Москва, Устьинский проезд, 2/14
- ⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

В статье с позиций современных клинических рекомендаций рассматривается место комбинированной антигипертензивной терапии и, в первую очередь, трехкомпонентных схем в лечении пациентов с артериальной гипертонией. Особое внимание уделено доказательной базе эффективности валсартана и амлодипина как эталонных представителей классов блокаторов рецепторов к ангиотензину II и дигидропиридиновых антагонистов кальция. Продемонстрированы не только их высокие антигипертензивные свойства, но и благоприятное влияние на органопротекцию и прогноз. В частности, описаны возможности валсартана в снижении выраженности гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии, а также подчеркиваются его уникальные свойства в классе сартанов, позволяющие использовать данный препарат у больных с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Приведены данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина и его доказанной способности снижать сердечно-сосудистый риск. Представлены актуальные данные о применении их в составе фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом, в том числе, в реальной клинической практике. Приведена доказательная база высокой клинической эффективности, безопасности и метаболической нейтральности тройной комбинации антигипертензивных препаратов валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид. Рассмотрены вопросы повышения приверженности пациентов к лечению при назначении им фиксированных комбинаций. Описан алгоритм выбора антигипертензивных препаратов в виде монотерапии и комбинированной терапии из двух или трех препаратов в зависимости от клинической ситуации (наличие тех или иных поражений органов-мишеней и ассоциированных клиническох состояний, в первую очередь, ишемической болезни сердца, атеросклероза сонных артерий и хронической сердечной недостаточности) и выраженности дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Голобородова И.В., Смолярчук Е.А. Трехкомпонентая антигипертензивная терапия: фокус на эффективность и прогноз. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):458-468. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458-468

Triple Antihypertensive Therapy: Focus on Efficacy and Prognosis

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Antonina V. Starodubova^{3,4}, Irina V. Goloborodova¹, Elena A. Smolyarchuk²
¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

- ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8, Moscow, 119991 Russia
- ³ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Ust'inskiy pr. 2/14, Moscow, 109240 Russia
- ⁴ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow 117997 Russia

In the article, with regard to current clinical recommendations, the place of combined antihypertensive therapy, especially triple drugs regimens, is considered in the treatment of patients with arterial hypertension. Special focus is given to the body of evidence for the efficacy of valsartan and amlodipine, as the reference drug of angiotensin II receptor blockers and calcium channel blockers, respectively. Not only their high antihypertensive properties are demonstrated, but also a favorable effect on target-organ protection and prognosis is described. In particular, the possibilities of valsartan in reducing the severity of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria are described, and its unique properties in the class of sartans that allow the use of this drug in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure are emphasized. Data on the antiatherosclerotic effects of amlodipine and its proven ability to reduce cardiovascular risk are presented. Current data are presented about their use in a fixed-dose combination with hydrochlorothiazide, including real clinical practice settings. The evidence base of high clinical efficacy, safety and metabolic neutrality of the triple combination of antihypertensive drugs valsartan, amlodipine and hydrochorothiazide is presented. The issues of increasing adherence of patients to treatment when prescribing fixed-dose combinations are considered. An algorithm for the selection of antihypertensive drugs in the form of monotherapy and combination therapy of two or three drugs depending on the clinical situation (the presence of certain target-organs damages and associated clinical conditions, primarily ischemic heart disease, atherosclerosis of carotid arteries and chronic heart failure) and the severity of the additional risk of cardiovascular complications.

Keywords: arterial hypertension, fixed-dose combinations, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide.

Triple Antihypertensive Therapy Трехкомпонентая антигипертензивная терапия

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V., Goloborodova I.V., Smolyarchuk E.A. Triple Antihypertensive Therapy: Focus on Efficacy and Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):458-468. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-458-468.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 21.05.2018 Accepted / Принята в печать: 30.05.2018

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой один из ключевых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно данным Всемирной организации здравоохранения [1] среди населения земного шара АГ имеет место более чем у 1 млрд человек, и является причиной свыше 9 млн смертей ежегодно. АГ ассоциирована не менее чем с 45% всех смертей на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) и с 55% летальных исходов от мозгового инсульта.

Несмотря на повышение в последние годы осведомленности врачей и пациентов о необходимости снижения артериального давления (АД) до целевых цифр [2, 3] <140/90 мм рт.ст., в первую очередь, для снижения дополнительного риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), реальные результаты в выполнении такой задачи оставляют желать лучшего. По данным Европейского общества по АГ [4] в XXI веке еще остается актуальным «правило половины», введенное в США в 60-х годах прошлого века, которое заключается в том, что лишь приблизительно 50% лиц, имеющих АГ, знают о наличии у себя этого заболевания, и только половина из них получает антигипертензивные препараты (АГП), а среди тех, кто получает такое лечение, АД должным образом контролируется лишь у 50%.

По результатам эпидемиологического исследования С.А. Шальновой с соавт. в Российской Федерации (РФ) наблюдается относительно высокая осведомленность пациентов о наличии у них АГ – 67,5% у мужчин и 78,9% у женщин. Однако принимают АГП лишь 39,5% мужчин и 60,9% женщин, из них достигают целевых цифр АД только 14,4% мужчин и 30,9% женщин [5]. Причин этому несколько: во-первых, значение имеет наличие сопутствующих факторов риска (в частности, ожирение, гиперхолестеринемия, повышенная частота сердечных сокращений и злоупотребление алкоголем) – чем их больше, тем ниже эффективность лечения, а также социальный статус пациентов и уровень образования [5]. Во-вторых, важную роль играет недостаточная приверженность больного к антигипертензивной терапии (АГТ), на нее влияют как факторы, описанные выше, так и низкая информированность о заболевании, необходимость применения одновременно нескольких АГП и связанная с этим боязнь побочных эффектов, а также отсутствие доверия к назначениям врача.

Говоря о применении в схеме лечения пациента с АГ нескольких АГП, следует привести данные Российских [2] и Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [3], в которых указано, что комбинированная АГТ показана в качестве стартовой терапии больным высокого и очень высокого риска. Вместе с тем, здесь есть и свои отрицательные стороны: по мере того, как увеличивается количество назначаемых АГП, уменьшается приверженность больных к лечению и снижается эффективность такой стратегии ведения пациентов. В связи с этим на сегодняшний день в клиническую практику широко внедряются фиксированные комбинации (ФК) АГП, и все приоритеты в лечении АГ на сегодняшний день отданы именно им [2]. Согласно обновленным Европейским рекомендациям комбинация препаратов, влияющих на РААС (иАПФ или сартанов) с диуретиком или амлодипином в одной таблетке является терапией первой линии в лечении АГ [адаптировано из 6]. ФК обладают рядом преимуществ перед свободными комбинациями: на фоне их использования существенно повышается приверженность пациентов к лечению, поскольку сокращается количество принимаемых таблеток, также ФК изначально являются рациональными, служат наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания целевых цифр АД, позволяют обеспечить лучшую органопротекцию и, таким образом, значительно снизить риск ССО [2].

Кроме того, следует обратить внимание на то, что на сегодняшний день около 25% пациентов с АГ нуждаются в тройной комбинированной АГТ [7]. Это подтверждается как международными рекомендациями [3], так и клиническими исследованиями, где большинству больных требовалось назначение трех и более АГП для достижения целевого АД [8-10]. Более того, в реальной клинической практике среди контингента пациентов, обращающихся в лечебно-профилактические учреждения (в первую очередь, госпитализирующихся в стационары), потребность в тройной комбинированной АГТ существенно выше. В частности, в ней чаще других нуждаются больные с ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, поскольку патогенез АГ в этих случаях имеет сложный и многозвеньевой характер. Поэтому для достижения целевого АД требуется использование нескольких АГП с разными механизмами действия. Применение трех и более АГП показано также при рефрактерной АГ и неэффективности двойных схем терапии [2, 3].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ [2] к предпочтительным схемам тройной АГТ относятся следующие:

- блокатор рецепторов ангиотензина 1 типа (БРА)+дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)+диуретик;
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)+дигидропиридиновый АК+диуретик;
- иАПФ+АК+ β -адреноблокатор (ББ); БРА+АК+ ББ;
- иАПФ + диуретик + ББ;
- БРА+диуретик+ББ; дигидропиридиновый АК+диуретик+ББ.

Согласно Европейским рекомендациям (2018) следующим шагом в терапии АГ при недостижении контроля АД на комбинации двух препаратов является тройная терапия в 1 таблетке. Преимущество в этом случае отдается сочетанию 3 классов препаратов: иАПФ или БРА + диуретик + АК [адаптировано из 6]. Недавно в РФ был зарегистрирован препарат Ко-Вамлосет (КRKA, Словения), представляющий собой ФК дигидропиридинового АК амлодипина, БРА валсартана и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида (ГХТ). Препарат доступен в трех сочетаниях доз (амлодипин/валсартан/ГХТ): 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг, что позволяет в значительной мере индивидуализировать лечение.

Компоненты ФК Ко-Вамлосет, валсартан и амлодипин, в том числе, и в составе комбинированной терапии с ГХТ, обладают обширной доказательной базой, улучшают прогноз, снижают риск ССО.

Доказательная база клинической эффективности валсартана

Валсартан по праву является одним из эталонных представителей класса БРА, его эффективность изучалась более чем в 150 клинических исследованиях, в которых приняло участие более 100 тыс человек [11]. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [12] на выборке из 15 245 пациентов высокого риска оценивали антигипертензивную эффективность и влияние на риск ССО двух режимов АГТ – основанного на валсартане и на амлодипине. При этом 7 080 пациентов получали исключительно монотерапию либо валсартаном (n=3263), либо амлодипином (n=3817). Средний период наблюдения за пациентами, находящимися на монотерапии, составил 3,2 года. Выраженность снижения АД, частота возникновения первичной составной конечной точки (время до развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события), частота развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта и общая смертность была сходной в обеих группах монотерапии. Вместе с тем в группе валсартана риск развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета был статистически значимо ниже – на 37% (p=0,004) и на 22% (p=0,012), соответственно.

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании Val-MARC (Valsartan-Managing blood pressure Aggressively and evaluating Reductions in hsCRP) [13] у пациентов с АГ II стадии (n=1668) оценивали влияние двух схем терапии – монотерапии валсартаном в стартовой дозе 160 мг и комбинированного лечения валсартаном/ГХТ в стартовой дозе 160/12,5 мг на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и офисное АД. По прошествии 2 нед дозу валсартана в обеих группах форсированно увеличивали до 320 мг, и терапию продолжали еще 4 нед. Если через 6 нед от начала исследования целевое АД<140/90 мм рт.ст. не достигалось, была предусмотрена возможность добавления к каждой из схем лечения 12,5 мг ГХТ и продолжения терапии еще в течение 6 нед. В результате по прошествии 6 нед от начала исследования в группе пациентов, получавших валсартан+ГХТ, в сравнении с больными, принимавшими валсартан в виде монотерапии, было отмечено статистически значимо более выраженное снижение как систолического АД (САД; -25 и -18 мм рт.ст., соответственно; p<0,001), так и диастолического АД (ДАД; -14 и - 9 мм рт.ст, соответственно; p < 0.001).В дополнение к этому через 6 нед после начала лечения в группе монотерапии валсартаном наблюдалось снижение вчСРБ на -0.12 мг/л (-8.9%). Таким образом, блокада рецепторов ангиотензина 1 типа на фоне применения валсартана обладает противоспалительным эффектом, а, как известно, повышенный уровень вчСРБ ассоциируется с наличием АГ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [13].

В другом исследовании, проведенном в Словении [14], изучали антигипертензивную эффективность и безопасность валсартана (Вальсакор®, KRKA) у пациентов с мягкой и умеренной АГ (n=1119; средний возраст $63,5\pm11,7$ лет; 53% мужчин). Пациенты получали валсартан в дозе 40, 80, 160 и 320 мг однократно в сут. Период наблюдения составил три мес. В течение этого времени больные совершали три контрольных визита, в ходе которых измерялось офисное АД, оценивалась переносимость препарата и наличие нежелательных явлений. Исходное САД/ДАД составило 155,4/90,9 мм рт.ст., соответственно. Через мес после начала лечения среднее АД снизилось до 142,6/84,9 мм рт.ст. На третьем визите АД снизилось еще больше и достигло 136,4/81,6 мм рт.ст. Общее уменьшение САД/ДАД в конце периода наблюдения составило -19,0/-9,3 мм рт.ст., соответственно, и 64% пациентов достигли целевых цифр АД менее 140/90 мм рт.ст., у них не отмечалось нежелательных реакций. Все выявленные изменения были статистически значимы.

Также заслуживает внимание международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [15], в котором у пациентов с АГ 1-2 степени (n=365; средний возраст 54,6±12,0 лет; 54% женщин) изучали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его ФК с ГХТ (Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики. Стартовая доза валсартана составила 80 мг (в России – 160 мг). По прошествии 4 нед лечения в случае, если АД было > 140/90 мм рт.ст. (или > 130/80 мм рт. ст. у пациентов высокого риска), дозу увеличивали до 160 мг (в России дозу повышали до 320 мг или назначали Вальсакор® Н 160). Если еще через 4 нед АД не достигало целевых значений, дозу валсартана или валсартан/ГХТ увеличивали до 320 или 160/12,5 мг, соответственно. Если еще через 4 нед целевое АД вновь не было достигнуто, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. В качестве первичной конечной точки рассматривалась антигипертензивная эффективность валсартана и его ФК с ГХТ; влияние данных препаратов на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте. Среднее снижение САД и ДАД составило $26,6\pm10,4$ и $14,8\pm7,6$ мм рт. ст. Снижение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым (p<0,0001) на каждом этапе терапии. У 90,6% пациентов было достигнуто целевое АД – у 98% больных на фоне монотерапии валсартаном, и у 84% при приеме ФК валсартан/ГХТ. Терапия исследуемыми препаратами отличалась хорошим профилем безопасности – у 92,8% пациентов нежелательные эффекты не развились в принципе. Наиболее часто больные отмечали головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), общую слабость (1,6%). Ни у кого из пациентов не возникло серьезных нежелательных явлений.

Следует отметить, что валсартан доказанно уменьшает [16,17] выраженность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), действуя как через механизмы снижения периферического сосудистого сопротивления и деэскалации постнагрузки, так и через прямое влияние на кардиомиоциты [17]. Здесь важно указать, что наличие ГЛЖ у пациентов с АГ согласно данным исследований в три раза повышает риск развития ИБС и мозгового инсульта, и в семь раз — риск ХСН [18]. Следовательно, уменьшая выраженность ГЛЖ, валсартан оказывает благоприятное влияние на прогноз для больного АГ.

Одним из признаков поражения почек как органов-мишеней АГ является микроальбуминурия [2, 3]. Наличие микроальбуминурии ассоциируется с повышением риска смерти от ССО, в частности, ее наличие у пациентов с сахарным диабетом 2 типа сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистой смертности в 2-4 раза [19]. Кроме того, известно, что рост экскреции альбумина с мочой сопровождается увеличением риска развития ССО у пациентов с АГ приблизительно в 3 раза [20]. При наличии микроальбуминурии в 4 раза чаще встречается ИБС [21].

В исследовании НОРЕ [22] продемонстрировано, что при повышении в моче соотношения альбумин/ креатинин на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы риск фатальных и нефатальных ССО увеличивается на 5,9 %. По разным данным распространенность микроальбуминурии в популяции колеблется от 5 до 15% [23]. При этом приблизительно у 30-40 % всех больных АГ наблюдается микроальбуминурия, вероятность наличия которой определяется продолжительностью и степенью тяжести АГ, а также увеличивается при наличии сахарного диабета и метаболического синдрома. Поэтому коррекция микроальбуминурии у пациентов с АГ является важной задачей, решение которой необходимо для улучшения прогноза.

В связи с эти следует сказать о нефропротективных эффектах валсартана – в ряде исследований (MARVAL [24], ABCD-2V [25], SMART [26] и DROP [27]) доказана его способность уменьшать выраженность микроальбуминурии.

В исследовании MARVAL (MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan) [24] у 332 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и микроальбуминурией изучалось влияние валсартана и амлодипина на уровень экскреции альбумина с мочой. Больные были рандомизированы на две группы: пациенты первой получали валсартан в дозе 80 мг/сут, пациенты второй – амлодипин в дозе 5 мг/сут. Период наблюдения составил 24 нед. Первичной конечной точкой исследования являлось процентное изменение уровня экскреции альбумина. В конце периода наблюдения уровень экскреции альбумина в группе валсартана был статистически значимо ниже (p<0,001) по сравнению с группой амлодипина - соответственно, 56% от исходного (95% доверительный интервал [ДИ] 49,6-63,0) и 92% от исходного (95% ДИ 81,7-103,7). Валсартан снижал экскрецию альбумина как в подгруппе пациентов с АГ, так и у лиц с нормальным АД. Кроме того, на фоне терапии валсартаном по сравнению с амлодипином нормальный уровень экскреции альбумина отмечен у большего количества больных (29,9% и 14,5%, соответственно; p<0,001).

В исследовании DROP (Diovan Reduction of Proteinuria) [27] оценивали влияние высоких доз валсартана на уровень экскреции альбумина с мочой у 391 па-

циента с сахарным диабетом 2 типа и уровнем альбуминурии 20-700 мкг/мин. Больные были рандомизированы на три группы, получавшие валсартан в дозе 160 мг, 320 мг либо 640 мг/сут. Период наблюдения составлял 30 нед. Образцы мочи собирались исходно, на 4, 16 и 30 нед. Статистически значимое (p<0,001) уменьшение альбуминурии отмечалось во всех группах уже на 4 нед исследования. В дальнейшем было выявлено статистически значимое уменьшение экскреции альбумина при применении препарата в дозе 160 мг на 36% (р=0,03), а в дозах 320 и 640 мг – на 44 и 48%, соответственно (р<0,001). Доля больных, достигших нормальных значений экскреции альбумина, составила 12,4% на фоне терапии валсартаном в дозе 160 мг, 19,2% – на фоне лечения 320 мг и 24,3% – на дозе 640 мг.

Валсартан уже свыше 10 лет применяется в составе схем лечения ИБС, что напрямую связано с итогами исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [28]. В данной работе у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (n=14 703), проводили сравнительный анализ влияния на общую смертность, а также сердечно-сосудистую смертность в сочетании с развитием повторных инфарктов миокарда, случаями госпитализаций по поводу ХСН, мозгового инсульта и реанимационными мероприятиями в связи с остановкой сердца трех схем терапии – монотерапии каптоприлом (в дозе до 150 мг/сут), монотерапии валсартаном (в дозе до 320 мг/сут), и комбинированного лечения каптоприлом (до 150 мг/сут) в сочетании с валсартаном (до 160 мг/сут). Средний период наблюдения составил 24,7 мес. В результате исследования между тремя вышеуказанными схемами лечения не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития конечных точек (общая смертность, частота повторных инфарктов миокарда, эпизодов стенокардии и количестве процедур реваскуляризации миокарда). Таким образом, терапия валсартаном оказалась столь же эффективной в улучшении прогноза, как и лечение иАПФ. В этой связи необходимо процитировать рекомендации Европейского кардиологического общества (2017) по ведению пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST [29]. В разделе, посвященном показаниям к применению препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), подчеркивается, что при непереносимости иАПФ пациенту могут быть назначены БРА с особым указанием на одинаковую эффективность валсартана в сравнении с каптоприлом у больных с инфарктом миокарда.

Преимущества применения валсартана у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, и даже его превосходство над иАП Φ были показаны в исследованиях ValPREST (Valsartan for Prevention of Restenosis after Stenting of Type B2/C lesions) [30] и

VALVACE (VALsartan Versus ACE inhibition after baremetal stent implantation) [31] — на фоне лечения валсартаном статистически значимо уменьшалась частота рестенозов стентов и необходимость в проведении повторного стентирования, что, в свою очередь, указывает на антипролиферативные эффекты препарата.

Валсартан также доказанно положительно влияет на прогноз у пациентов с ХСН. Так, в рандомизированном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [32, 33] у пациентов с ХСН (n=4395; период наблюдения 23 мес) валсартан в дозе 160 мг/сут либо плацебо добавляли к стандартной терапии, в составе которой могли быть иАПФ, ББ и дигоксин. Оценивались две конечные точки – общая смертность и комбинированная точка, представляющая собой случаи госпитализации, связанные с ХСН, остановка сердца с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, необходимость введения инотропных препаратов или вазодилататоров. Статистически значимых различий по влиянию на общую смертность между группами обнаружено не было. Однако валсартан, в отличие от плацебо, существенно уменьшал риск развития комбинированной конечной точки (на 13,2%, p=0,009). В группе валсартана риск госпитализаций в связи с ХСН снизился на 27,5% (p<0,001). Кроме того, было показано, что на фоне терапии валсартаном по сравнению с плацебо происходит статистически значимое уменьшение частоты развития фибрилляции предсердий на 37% (5,12% против 7,95%, соответственно; p=0,0002).

В исследовании J.N. Cohnc coaвт. [33] v 5 010 пациентов с XCH II-IV класса по NYHA (New York Heart Association) изучалось влияние валсартана в дозе 320 мг/сут в сравнении с плацебо на общую смертность и составную конечную точку, представленную смертностью и заболеваемостью (остановка сердца с успешными реанимационными мероприятиями, госпитализация в связи с симптомами ХСН, необходимость внутривенного введения инотропных препаратов или вазодилататоров, по меньшей мере, в течение 4 ч). Частота возникновения комбинированной конечной точки была ниже на 13,2% в группе валсартана (относительный риск [ОР] 0,87; 97,5% ДИ 0,77-0,97; р=0,009). Терапия валсартаном также статистически значимо приводила к снижению функционального класса XCH (NYHA), увеличению фракции выброса левого желудочка, сопровождалась снижением выраженности симптомов сердечной недостаточности и улучшением качества жизни (p<0,01 для всех перечисленных изменений в сравнении с плацебо).

Антигипертензивная и органопротективная эффективность амлодипина

Говоря о другом компоненте препарата Ко-Вамлосет – амлодипине, необходимо подчеркнуть, что он по

праву является многолетним лидером класса дигидропиридиновых АК, представляет собой наиболее изученный препарат в своей группе (проведено свыше 500 исследований с его участием, в том числе, рандомизированных многоцентровых национальных и международных) и имеет самый широкий спектр показаний. В первую очередь хотелось представить данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина и его доказанной способности снижать сердечно-сосудистый риск.

Так, в исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [34], которое по своему дизайну являлось многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым, у почти двух тысяч пациентов с нормальным АД и ангиографически верифицированной ИБС сравнивали влияние эналаприла и амлодипина на темпы прогрессирования атеросклероза и прогноз. Период наблюдения составил 24 мес. В итоге было показано, что неблагоприятные сердечно-сосудистые события возникли у 23,1% больных в группе плацебо, у 16,6% пациентов, принимавших амлодипин (отношение рисков [ОР] 0,69; 95% ДИ 0,54-0,88; р=0,003), и у 20,2% больных в группе эналаприла (OP=0,85;95% ДИ 0,67-1,07;p=0,16). По результатам внутрисосудистого ультразвукового исследования наблюдалась тенденция (р=0,12) к замедлению прогрессирования атеросклероза в группе амлодипина по сравнению с больными, получавшими плацебо. На фоне использования амлодипина на 27,4% снизилась потребность в проведении реваскуляризации миокарда, на 42,2% уменьшилась частота госпитализаций в связи со стенокардией, на 26% снизилась частота нефатального инфаркта миокарда и на 50,4% – частота мозгового инсульта и транзиторных ишемических атак. Также было продемонстрировано снижение частоты ССО на фоне приема амлодипина.

Следует упомянуть и исследование NORMALISE (Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation) [34, 35], в котором у пациентов с изначально более высокими показателями АД отмечалось статистически значимое (р=0,02) замедление темпов прогредиентого течения атеросклеротического процесса в группе амлодипина по сравнению с группой плацебо (0,2% и 2,3%, соответственно). Кроме того, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности атеросклероза у пациентов, получавших амлодипин в сравнении с группой эналаприла (0,2% против 0,8%).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [36] у пациентов с верифицированной ИБС (n=825) было доказано выраженное положительное влияние 5-10 мг амло-

дипина на регресс атеросклеротического поражения сонных артерий. На фоне терапии амлодипином отмечалось снижение толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий на 0,046 мм, в то время как в группе плацебо этот показатель увеличился на 0,011 мм. Помимо этого, на фоне приема амлодипина наблюдалось снижение частоты госпитализаций, ассоциированных с нестабильной стенокардией и ХСН, и уменьшение числа интервенционных вмешательств по реваскуляризации миокарда, причем, независимо от гиполипидемической терапии.

Особое внимание хотелось бы уделить исследованию ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [37], в котором у более чем 11 000 пациентов сравнивали эффективность и безопасность терапии двумя ФК АГП – блокатором РААС в сочетании с ГХТ и блокатором РААС в сочетании с амлодипином. В исследование были включены больные высокого риска в возрасте старше 60 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. и выше, либо пациенты, получающие АГП и имеющие поражение органов-мишеней (ПОМ) АГ. Также в работе принимали участие пациенты 55-59 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. и наличием двух и более ПОМ. Среднее исходное САД/ДАД составило 145/80 мм рт.ст., 97% больных получали АГП до включения в исследование, при этом 75% участников исследования принимали свободные комбинации АГП. Исходя из этих фактов, можно сделать вывод, что контингент больных в исследовании ACCOMPLISH соответствовал условиям реальной клинической практики. Общий период наблюдения в работе составлял от трех до пяти лет. По итогам работы была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность обеих ФК с некоторым преимуществом в группе блокатор РААС/амлодипин, в данной группе целевого АД<140/90 мм рт.ст. достигло 75% пациентов, тогда как на фоне другой схемы лечения – 72%. Среднее АД в группе блокатор РААС/амлодипин составило 131,6/73,3 мм рт.ст., в группе блокатор РААС/ГХТ - 132,5/74,4 мм рт.ст. Через 30 мес наблюдения АД ниже 140/90 мм рт.ст. было зафиксировано у 81,7 и у 78,5% пациентов в группах блокатор РААС/амлодипин и блокатор $PAAC/\Gamma XT$, соответственно.

Исследование ACCOMPLISH было завершено досрочно в связи со статистически значимыми различиями в первичной конечной точке в пользу схемы лечения блокатор РААС/амлодипин. На фоне комбинированной терапии с амлодипином абсолютный риск осложнений снизился на 2,2%, а относительный риск – на 19,6% (ОР 0,80; p<0,001). Говоря о вторичной сердечнососудистой точке, следует отметить, что на фоне терапии блокатором РААС/амлодипином зарегистрировано 288 случаев (5,0%) сердечно-сосудистых смертей,

инфарктов миокарда и мозговых инсультов, а в группе блокатор РААС/ГХТ — 364 случая (6,3%). Таким образом, в первой группе абсолютный риск был ниже на 1,3%, а относительный — на 21,2% (ОР 0,79; р=0,002). В дополнение к этому в группе блокатор РААС/амлодипин наблюдалось статистически значимо меньшее количество инфарктов миокарда и вмешательств, связанных с реваскуляризацией миокарда. Статистически значимых различий в частоте проявлений застойной ХСН обнаружено не было [37].

Необходимо также сказать о результатах одного из крупнейших проспективных рандомизированных контролируемых исследованиий с использованием амлодипина — исследования ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [38]. В нем у 42 418 пациентов сравнивали вероятность возникновения ССО у пациентов с АГ на фоне приема иАПФ, диуретиков, ББ и АК. Период наблюдения составлял 6 лет. По результатам исследования было показано, что амлодипин высокоэффективно уменьшал риск общей смертности, риск развития ИБС и ее осложнений.

Хотелось бы еще упомянуть цитируемое выше масштабное исследование VALUE [12], в котором у пациентов с АГ сравнивали эффективность и влияние на прогноз двух режимов терапии — основанной на валсартане и на амлодипине. Обе схемы лечения продемонстрировали одинаковую высокую антигипертензивную эффективность, а также сходное влияние на уменьшение риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений — инфаркта миокарда, мозгового инсульта, новых случаев ХСН, общей и сердечно-сосудистой смертности.

Столь высокая доказанная эффективность валсартана и амлодипина и благоприятное влияние на прогноз побудили к созданию ФК данных препаратов, одна из них выпускается компанией KRKA (Вамлосет®) и уже несколько лет с успехом применяется на российском рынке.

Возможности тройной комбинации валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид

Однако, несмотря на большой выбор эффективных и безопасных двухкомпонентных ФК, имеющихся в распоряжении практикующего врача, как уже было упомянуто выше, часть пациентов с АГ нуждаются в назначении 3-х АГП. В связи с этим хотелось бы привести доказательную базу клинической эффективности и безопасности одной из наиболее распространенных тройных комбинаций АГП — валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид.

Так, заслуживает внимания систематический обзор и метаанализ [39] 11 клинических исследований, в которых изучались схемы двойной либо тройной ком-

бинированной АГТ с использованием БРА, антагониста кальция амлодипина и диуретика ГХТ. В метаанализ вошли данные в общей сложности 7 563 пациентов. Было установлено, что тройная АГТ в любой дозе обеспечивает статистически значимо более выраженное снижение как офисного, так и среднесуточного АД (р<0,0001 в обоих случаях). Также на фоне тройной АГТ большее количество пациентов достигает целевых цифр АД (отношение шансов [ОШ] 2,16; р<0,0001), такая схема лечения не увеличивает риск возникновения нежелательных явлений (ОШ 0,96; р=0,426).

В post hoc анализе М. Destro с соавт. [40] сравнивалась эффективность и безопасность тройной (амлодипин/валсартан/ГХТ) и двойной (амлодипин/ГХТ) схем комбинированной АГТ. Анализ включал в себя данные 333 пациентов с АГ 2 стадии, закончивших участие в 8-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, в котором были сформированы две лечебные группы – одна получала комбинацию амлодипин 10 мг/валсартан 160 мг, другая – амлодипин в дозе 10 мг. Если по прошествии 4 нед офисное САД было выше 130 мм рт.ст., к терапии добавлялся ГХТ в дозе 12,5 мг вне зависимости от стартовой терапии. Из 333 пациентов, включенных в post hoc анализ, 133 пациента получали комбинацию амлодипин/валсартан/ГХТ и 200 больных – комбинацию амлодипин/ГХТ. По итогам анализа было выявлено, что в конце периода наблюдения (в конце 8-й нед) тройная АГТ по сравнению с двойной обеспечивала статистически значимо более выраженное снижение офисного САД/ДАД относительно исходного уровня на момент включения в работу - -30,5/-13,8 мм рт.ст. против -24,3/-8,3 мм рт.ст., соответственно (p<0,0001). Дополнительное снижение офисного АД на фоне добавления к терапии 12,5 мг ГХТ (с 4-ой по 8-ую нед) было также статистически значимо больше в группе амлодипин/валсартан по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин - -6,9/-3,5 мм рт.ст. и -3,1/-1.0 мм рт.ст., соответственно (p<0,01). Как тройная, так и двойная схема АГТ одинаково хорошо переносилась пациентами: количество побочных эффектов не различалось между группами.

В международном двойном слепом рандомизированном исследовании [41] сравнивали эффективность и безопасность тройной комбинированной АГТ амлодипином/валсартаном/ГХТ у пациентов с умеренной и тяжелой степенью АГ (с исходным офисным АД ≥ 145/100 мм рт.ст.) Период наблюдения составлял 8 нед. Было сформировано четыре группы комбинированной терапии: в первой группе пациенты получали комбинацию амлодипин/валсартан/ГХТ с титрацией дозы до 10/320/25 мг/сут, во второй – комбинацию валсартан/ГХТ с титрацией до 320/25 мг, в третьей – амлодипин/валсартан с титрацией до 10/320 мг и в

четвертой группе - комбинацию амлодипин/ГХТ с титрацией дозы до 10/25 мг. Титрация доз во всех группах происходила в течение первых двух нед после включения в исследование, и максимальные дозы пациенты получали, начиная с 3 нед. Та или иная схема терапии была назначена 2 271 пациенту, согласно протоколу исследование завершили 2 060 больных. В результате было обнаружено, что тройная АГТ статистически значимо (p<0,0001) эффективнее снижает офисное САД и ДАД, чем любой из изучаемых типов двойной АГТ. На фоне тройной АГТ статистически значимо большее количество пациентов достигло общего контроля АД (<140/90 мм рт.ст; p<0,0001) и контроля САД и ДАД (р≤0,0002) в сравнении с другими схемами лечения. Отмечена хорошая переносимость комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ. Преимущества тройной АГТ в антигипертензивной эффективности над двойной схемой не зависели от возраста, пола, расы и исходного уровня офисного САД.

В этом же исследовании [41] у 283 пациентов был проведен специальный субанализ [42] результатов суточного мониторирования АД (СМАД). СМАД в данной выборке пациентов проводилось дважды – исходно и в конце периода наблюдения. В ходе этого субанализа было выявлено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД во всех лечебных группах (р<0,001 для всех изменений). В группе тройной комбинированной АГТ в конце периода наблюдения среднее снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД/ДАД составило, соответственно, -30,3/-19,7 мм рт.ст, -31,2/-20,5 мм рт.ст. и -28,0/-17,8 мм рт.ст. Аналогичные показатели на фоне терапии амлодипином 10 мг/ГХТ 25 мг, равнялись, соответственно: -18,8/-11,7 мм рт.ст., -19,0/-12,0 мм рт.ст., -18,3/-11,1 мм рт.ст.; на фоне терапии амлодипином 10 мг/валсартаном 320 мг, соответственно, -24,1/-14,9 мм рт.ст, -25,1/-15,6 мм рт.ст., -22,6/-13,3 мм рт.ст.; в группе валсартан 320 мг/ГХТ 25 мг, соответственно, -23,9/-15,5 мм рт.ст., -24,9/-16,0 мм рт.ст, -21,9/-14,3 мм рт.ст. Снижение всех вышеперечисленных показателей АД было статистически значимо (р≤0,01) более выражено на фоне тройной комбинированной АГТ по сравнению с двухкомпонентными схемами. Следует особо подчеркнуть, что терапия комбинацией амлодипин/валсартан/ГХТ сопровождалась эффективным контролем АД на протяжении всех 24 ч, в том числе, и в ранние утренние часы, в которые возникает наибольшее количество сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [42, 43]. Также было установлено, что на фоне тройной АГТ амлодипин/валсартан/ГХТ среднечасовые значения САД и ДАД на протяжении всего периода мониторирования были ≤130/85 мм рт.ст.

Другим крупным многоцентровым международным наблюдательным исследованием по изучению антигипертензивной эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан (в дозах 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 или 10/320 мг) и амлодипин/валсартан/ГХТ (в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5, 5/160/25, 10/160/25 или 10/320/25 мг) в реальной клинической практике стало исследование EXCITE (EXperienCe of amlodIpine and valsarTan in hypErtension) [44]. Период наблюдения в данной работе составил 26±8 нед. В течение него пациенты совершали, по крайней мере, 2 визита – исходный при включении в исследование, и второй – в конце исследования, был также возможен еще один визит (необязательный) на 13-й нед. Всего в исследование было включено 9 794 пациента (средний возраст 53,2±11,35 лет; 60,6% мужчин; средняя длительность АГ 5,9±6,5 лет), из них в группу амлодипин/валсартан вошли 8 603 пациента, в группу амлодипин/валсартан/ГХТ – 1 191 пациента. Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, 15,5% были лицами пожилого и старческого возраста (в возрасте 65 лет и старше), 32,5% имели ожирение, 31,3% страдали сахарным диабетом, у 9,8% имелась изолированная систолическая АГ. На сегодняшний день опубликованы результаты антигипертензивной терапии в данных подгруппах. На фоне терапии как двойной, так и тройной ФК отмечено статистически значимое снижение офисного САД/ДАД во всех вышеуказанных подгруппах: у пожилых пациентов на -32,2/-14,3 и -38,5/-16,5 мм рт.ст., соответственно; у лиц с ожирением на -32,2/-17,9 и -38,5/-18,4 мм рт.ст., соответственно; у больных с сахарным диабетом на -30,3/-16,1 и -34,4/-16,6 мм рт.ст., соответственно; у пациентов с изолированной систолической АГ на -25,5/-4,1 и -30,2/-5,9 мм рт.ст., соответственно. Также была отмечена хорошая переносимость обеих ФК.

Еще одно открытое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в реальной клинической практике было проведено в 2009-2010 гг. в Германии [45]. Период наблюдения в данной работе составил 3 мес. В исследование было включено 7 132 пациента. Исходное офисное САД/ДАД составило, соответственно, 158,8±17,7/91,5±10,7 мм рт.ст. Наиболее часто встречающимися факторами риска были отягощенный по ССЗ семейный анамнез (у 60,7% пациентов), дислипидемия (у 46,9%) и сахарный диабет (у 33,9%). В конце периода наблюдения офисное САД/ДАД снизилось до $135,0\pm11,8/80,2\pm7,3$ мм рт.ст. Среднее уменьшение АД составило -23.7 ± 17.5 / -11,3±10,6 мм рт.ст.; 43,5% достигли целевых цифр АД (<140/90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета, и ниже 130/80 мм рт.ст. – для пациентов, страдающих сахарным диабетом). У 71,3% пациентов отмечался «ответ» на получаемую комбинированную

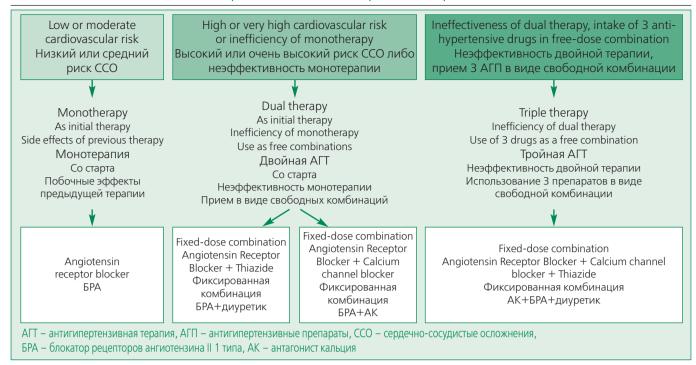


Figure 1. Scheme of differentiated choice of antihypertensive therapy based on angiotensin receptor blocker Рисунок 1. Схема дифференцированного выбора антигипертензивной терапии, основанной на БРА

АГТ, заключающийся для пациентов без сахарного диабета в снижении САД<140 мм рт.ст., или уменьшении на 20 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением, а для ДАД — снижение <90 мм рт.ст или уменьшении на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением. Для пациентов с сахарным диабетом «ответом» считалось снижении САД<130 мм рт.ст., или уменьшении на 20 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением, а для ДАД — снижение <80 мм рт.ст или уменьшении на 10 мм рт.ст. и более по сравнению с исходным значением. Побочные эффекты были зафиксированы у 2,3% пациентов, среди них наиболее часто встречались периферические отеки (в 0,6% случаев) и головокружение (0,2%).

Ориентировочная схема дифференцированного выбора монотерапии БРА и ФК, содержащих БРА, в том числе, в зависимости от тех или иных клинических ситуаций, их алгоритм дозирования представлены на рис. 1 и 2.

Изначальное решение о количестве назначаемых АГП зависит от риска ССО, имеющегося у пациента – при низком либо среднем риске показано назначение монотерапии, в частности — БРА, например, валсартана (Вальсакор®, КRKA). При высоком или очень высоком риске показана двойная комбинированная АГТ в качестве стартового лечения. Двухкомпонентная АГП применяется также и в ситуации, когда целевых цифр АД не удается достичь на монотерапии. В частности, комбинация БРА с тиазидным диуретиком (например, валсартан в сочетании с ГХТ; препарат Вальсакор® Н, КRKA) рекомендуется к применению при наличии у

пациента ХСН, недиабетической нефропатии, микроальбуминурии, сахарного диабета, метаболического синдрома, ГЛЖ, изолированной систолической АГ, у пожилых больных, при кашле на фоне приема иАПФ. Здесь следует также указать, что, согласно данным исследований [2, 3], ГХТ в дозах 12,5-25 мг обладает хорошим профилем безопасности и не оказывает неблагоприятных эффектов на обмен веществ, в связи с чем может использоваться при вышеуказанных метаболических нарушениях. Назначение комбинации БРА с АК (например, валсартан+амлодипин: препарат Вамлосет®, KRKA) предпочтительно при ИБС, ГЛЖ, атеросклерозе сонных и коронарных артерий, дислипидемии, сахарном диабете, метаболическом синдроме, изолированной систолической АГ, у пожилых больных, при кашле на фоне приема иАПФ. Наконец тройная АГТ – БРА в сочетании с АК и тиазидным диуретиком (например, валсартан+амлодипин+ГХТ; препарат Ко-Вамлосет, KRKA) применяется при неэффективности двухкомпонентной схемы, а также при приеме данных АГП в виде свободной комбинации.

В завершении необходимо отметить, что сочетанию 2 или 3 классов в 1 таблетке придается огромное значение в обновленных Европейских рекомендациях 2018 г. Комбинация иАПФ или БРА в сочетании с АК или диуретиком в 1 таблетке рекомендуется для большинства пацентов с АГ и является первой линией терапии. При неэффективности двойной терапии следующим шагом в терапии АГ является тройная терапия в 1 таблетке. Преимущество в этом случае отдается сочетанию 3 классов препаратов: иАПФ или

Triple Antihypertensive Therapy Трехкомпонентая антигипертензивная терапия

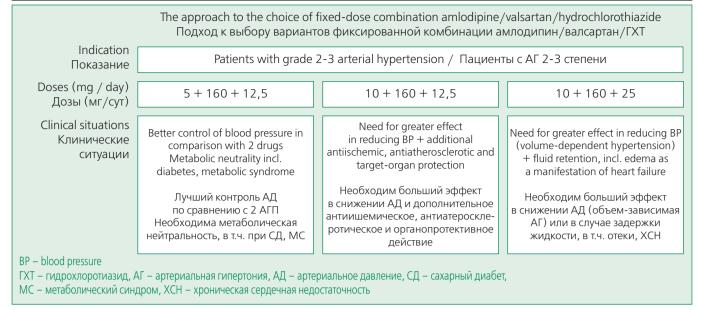


Figure 2. Algorithm for dosing fixed combinations based on Angiotensin Receptor Blocker Рисунок 2. Алгоритм дозирования фиксированных комбинаций, содержащих БРА

БРА + диуретик + АК. Таким образом достигается максимальная эффективность при минимальном риске возникновения побочных эффектов и сохранении высокой приверженности [адаптировано из 6].

Заключение

Таким образом, исходя из представленных выше данных клинических исследований и алгоритмов выбора АГТ, ФК Ко-Вамлосет представляет собой АГП с выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами благодаря своим составным компонентам. Данные масштабных рандомизированных исследований валсартана и амлодипина, доказывающие их высокую эффективность, и опыт применения валсартана в виде ФК с ГХТ в реальной клинической

практике свидетельствуют о широких возможностях использования фиксированной комбинации Ко-Вамлосет (амлодипин+валсартан+ГХТ) у пациентов с АГ с точки зрения повышения приверженности пациентов к лечению, оптимального профиля безопасности (в том числе за счет метаболической нейтральности используемых доз ГХТ), а также достижения целевых цифр АД и, следовательно, улучшения прогноза.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией KRKA, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by KRKA, but it did not affect the authors' own opinion.

References / Литература

- WHO. A global brief on hypertension. 2013. [cited 2018 Jun 12]. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/.
- Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova Yu.V., et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines (2013). [cited 2018 Jun 12]. Available from: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx. (In Russ.) [Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., и др. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации (2013). [цитировано 12.06.2018]. Доступно на: http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_hypertension.docx].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., 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;31:1281-357. doi:10.1093/eurheartj/eht151
- 4. Erdine S. How well is hypertension controlled in Europe? J Hypertens. 2000 Sep;18(9):1348-9.
- 5. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- 6. ESC-ESH: 2018 guidelines for the management of arterial hypertension [internet]. Barcelona: European Society of Cardiology-European Society of Hypertension; 28th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection; June 8-11, 2018. [cited 11. 06. 2018]. Available from: https://www.youtube.com/watch?v=dL2lRxK11FM.

- 7. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. Combination therapy in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2010;4(1):42-50. doi: 10.1016/j.jash.2010.02.005.
- Bakris G.L. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med. 2004 Mar 8;116 Suppl 5A:30S-38S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.10.018.
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med. 2008;359(23):2417-28.
- 11. Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. When should I appoint valsartan? The use of the angiotensin receptor blocker valsartan in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases. Arterial'naya Gipertenziya. 2013;19(5):458-71. (In Russ.) [Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Артериальная Гипертензия. 2013;19(5):458-71].
- Julius S., Weber M.A., Kjeldsen S.E., et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension. 2006;48(3):385-391. doi: 10.1161/01.HYP.0000236119.96301.f2
- Ridker P.M., Danielson E., Rifai N., Glynn R.J.; Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. Hypertension. 2006;48(1):73-79. doi:10.1161/01.HYP.0000226046.58883.32

Triple Antihypertensive Therapy Трехкомпонентая антигипертензивная терапия

- 14. Ostroumova O.D., Guseva T.F., Shorikova E.G. The use of the drug Valsakor in arterial hypertension: the results of the Slovenian multicentre study. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2010;18(2):642. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Шорикова Е.Г. Применение препарата Вальсакор при артериальной гипертонии:результаты словенского многоцентрового исследования. Русский Медицинский Журнал. 2010;18(2):642].
- 15. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R., et al. Results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in patients with arterial hypertension 1-2 degrees. Sistemnyye Gipertenzii. 2017;2:80-9. (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Ассеtto R, и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его ФК с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® H) у пациентов с артериальной гипертонией 1-2-степени. Системные Гипертензии. 2017;2:80-9].
- 16. Karpov Yu.A., Gendlin G.E. The effectiveness of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum focuses on valsartan. Atmosfera. Novosti Kardiologii. 2012;2:27-31. (In Russ.) [Карпов Ю.А., Гендлин Г.Е. Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечно-сосудистого континуума фокус на валсартан. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2012;2:27-31].
- Кагроv, Yu.A. Valsartan: central to the treatment of a cardiac patient. Atmosfera. Novosti Kardiologii. 2014;2:52-6. (In Russ.) [Карпов, Ю.А. Валсартан: центральное место в лечении кардиологического больного. Атмосфера. Новости Кардиологии. 2014;2:52-6].
- Kannel W.B. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J. 1992;13(Suppl D):82-8.
- Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes' mellitus. A systematic overview of the literature. Arch Intern Med. 1997:157:1413-8.
- Samuelsson O. Hypertension in middle- aged men:management,morbidity and prognostic factors during long-term hypertensive care. Acta Med Scand. 1985;702(suppl.):1-79.
- 21. Sorokin E.V. Cardiovascular diseases, microalbuminuria and statins: is a new breakthrough expected? Russkiy Meditsinskiy Zhurnal. 2010;22:1327. (In Russ.) [Сорокин Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания, микроальбуминурия и статины: ожидается ли новый прорыв? Русский Медицинский Журнал. 2010;22:1327].
- 22. Grona N.V. Microalbuminuria as an early diagnostic, clinical and prognostic marker for arterial hypertension. Vestnik Problem Biologii i Meditsiny. 2014;2(3):11-7 (In Russ.) [Грона Н.В. Микроальбуминурия как ранний диагностический, клинический и прогностический маркер при артериальной гипертензии. Вестник Проблем Биологии и Медицины. 2014;2(3):11-7].
- Preobrazhenskiy D.V., Marenich A.V., Romanova N.E. et al. Microalbuminuria: diagnostic, clinical and prognostic significance (Part I). Russian Cardiology Journal. 2000;3:56-9. (In Russ.) [Преображенский Д.В., Маренич А.В., Романова Н.Е. и др. Микроальбуминурия: диагностическое, клиническое и прогностическое значение (часть I). Российский Кардиологический Журнал. 2000:3:56-91
- Viberti G., Wheeldon N.M.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. Circulation. 2002;106(6):672-8. Doi: 10.1161/01.CIR.0000024 416.33113.0A.
- Bedigian M.P. Improving the prognosis of diabetic patients: evaluating the role of intensive versus moderate blood pressure control with selective angiotensin II receptor blocker (ARB) therapy. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2000;1(2 Suppl):S25-28. doi: 10.3317/jraas.2000.050.
- Uzu T., Sawaguchi M., Maegawa H., Kashiwagi A. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes: the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). Diabetes Care. 2007;30(6):1581-3. doi: 10.2337/dc06-2493.
- Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G., et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. J Hypertens. 2007;25(9):1921-6. doi: 10.1097/HJH.0b013e 328277596e.
- McMurray J., Solomon S., Pieper K., et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). J Am Coll Cardiol. 2006;47(4):726-33. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.055.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Antonina V. Starodubova – MD, PhD, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; Professor, Chair of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University

Irina V. Goloborodova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Elena A. Smolyarchuk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

- Ibanez B., James S., Agewall S., et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-77. doi: 10.1093/eurhearti/ehx393.
- 30. Peters S., Götting B., Trümmel M., et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the AL-PREST trial. J Invasive Cardiol. 2001;13(2):93-97.
- Peters S., Trümmel M., Meyners W., et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation - results of the VALVACE trial. Int J Cardiol. 2005;98(2):331-335.
- Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., et al.; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence
 of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT). Am Heart J. 2005;149(3):548-57. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.033
- Cohn J.N., Tognoni G.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-75. doi: 10.1056/NEJMoa010713.
- 34. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P, et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217-26. doi: 10.1001/jama.292.18.2217.
- 35. Brener S.J., Ivanc T.B., Poliszczuk R., et al. Antihypertensive therapy and regression of coronary artery disease: insights from the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) and Norvasc for Regression of Manifest Atherosclerotic Lesions by Intravascular Sonographic Evaluation (NORMALISE) trials. Am Heart J. 2006;152(6):1059-63. doi: 10.1016/ i.ahi.2006.07.022
- Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D., et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation. 2000;102(13):1503-10. doi: 10.1161/01.CIR.102.13.1503.
- 37. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al., for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-2428. doi: 10.1056/NEJMoa0806182.
- 38. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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;288:2988-97. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
- Kizilirmak P., Berktas M., Uresin Y., Yildiz O.B. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15(3):193-200. Doi: 10.1111/jch.12040.
- Destro M., Crikelair N., Yen J., Glazer R. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. Vasc Health Risk Manag. 2010;6:821-7. doi: 10.2147/VHRM.S11522.
- Calhoun D.A., Lacourcière Y., Chiang Y.T., Glazer R.D. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. Hypertension. 2009;54(1):32-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300.
- Lacourcière Y., Crikelair N., Glazer R.D., et al. 24-Hour ambulatory blood pressure control with tripletherapy amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe hypertension. J Hum Hypertens. 2011;25(10):615-22. doi: 10.1038/jhh.2010.115.
- Gosse P., Schumacher H. Early morning blood pressure surge. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006;8:584-9. doi: 10.1111/j.1524-6175.2006.04773.x.
- 44. Assaad-Khalil S.H., Najem R., Sison J., et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vascular Health and Risk Management. 2015;11:71-8. doi:10.2147/VHRM.S76599.
- Hagendorff A., Kurz I., Müller A., Klebs S. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study. J Drug Assess. 2014;3(1):1-9. doi: 10.3109/21556660.2014.884506.

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна — д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет Кочетков Алексей Иванович — к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Стародубова Антонина Владимировна — д.м.н., зам. директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; профессор, кафедра факультетской терапии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Голобородова Ирина Васильевна — к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Смолярчук Елена Анатольевна — к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет