

Перспективы клинического применения новой фиксированной комбинации – препарата Ко-Эксфорж в лечении артериальной гипертензии

М.Г.Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В представленном обзоре рассматриваются вопросы улучшения контроля у пациентов уровней артериального давления (АД) и лечения артериальной гипертензии (АГ). Анализируются причины низкой приверженности пациентов к лечению и достоинства комбинированной антигипертензивной терапии. Приведены данные целесообразности более широкого применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Представлены исследования, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность новой тройной фиксированной комбинации препаратов амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид (ГХТ). Обозначены группы пациентов с АГ, в терапии которых следует более активно применять данную комбинацию препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, валсартан, гидрохлоротиазид, комбинированная терапия.

Prospects for clinical application of a new fixed combination Co-Exforge in the treatment of hypertension

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine. State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow

Summary. This review is concerned with improving of blood pressure (BP) control in patients with arterial hypertension (AH). The reasons for the low treatment compliance and combined antihypertensive therapy benefits are analyzed. Data for futility of an extended use of antihypertensive drugs (AHD) fixed combinations are given. Studies demonstrating high efficacy and safety of a new triple fixed combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT) are presented as well. Patients with hypertension, which should more actively use this combination of drugs, are signified.

Key words: hypertension, amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide, combination therapy.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Артериальной гипертензией (АГ) страдает около 1 миллиарда населения мира. Опасность этого заболевания заключается в развивающихся осложнениях: АГ – важнейший фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь коронарной болезни сердца (КБС), инфаркта миокарда, мозгового инсульта (МИ), а кроме того, это одна из основных причин смертности [1, 2]. Вот почему вопросы адекватного контроля уровней артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития АГ и ее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) активно обсуждаются. При этом продолжается поиск не только новых лекарственных средств, но и новых форм в виде многокомпонентной «антигипертензивной таблетки».

В настоящее время для снижения уровня АД и предупреждения ССО рекомендуют различные классы антигипертензивных препаратов (АГП). При этом в международных рекомендациях указывается, что целесообразно по возможности избегать тактики частой смены лекарств и их дозировок у пациента [3]. Эффективность монотерапии всеми основными группами АГП невысока: через год лечения даже при

почти идеальной приверженности к нему он не превышает 50% против почти 30% при плацебо [4]. При этом часто используемая при лечении АГ практическими врачами монотерапия требует кропотливого поиска оптимального для больного препарата, сопровождаемого частой сменой лекарств и их дозировок. Тактика последовательной монотерапии в реальности может потребовать 4–5 смен препаратов, что увеличивает вероятность появления нежелательных эффектов и лишает врача и больного уверенности в успехе лечения, оказывает негативное психологическое воздействие на пациента, снижая тем самым приверженность последнего к лечению.

Вопросы приверженности к терапии пациентов в условиях практического здравоохранения у больных АГ с дополнительными ФР изучались в российской программе ПРОГНОЗ (ПРОГрамма Наблюдения по ГиЗаару у пациентов с АГ с дополнительными факторами МИ) [5, 6]. Анализ амбулаторных историй болезни пациентов с АГ с другими ФР (n=513) показал, что при уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. антигипертензивную терапию получали только 82,9% пациентов, из них 43,5% – два и более АГП. Удивительно, что

при отсутствии снижения уровня АД до целевого значения 38,9% пациентов продолжали монотерапию, принимая один АГП. На основании этих данных можно сделать вывод, что недооценка значимости комбинированной терапии (КТ) при лечении больного АГ – одна из причин неудовлетворительного контроля АД. Другой важной причиной, очевидно, является использование нерациональных комбинаций АГП. Несмотря на повышенный уровень АД, 55,4% пациентов в программе ПРОГНОЗ принимали АГП курсами или эпизодически. Анализ причин нерегулярного приема АГП показал, что у 55,1% пациентов с АГ было несколько оснований для нерегулярного приема АГП (табл. 1).

Основная причина низкой приверженности пациентов с АГ к лечению – большое количество принимаемых препаратов, хотя при этом адекватного снижения уровня АД не наступает, однако увеличивается вероятность развития нежелательных реакций из-за их возможной фармакологической несовместимости. Низкая информированность пациентов с АГ о важности постоянного контроля АД и приема АГП – другая составляющая неуспеха лечения АГ и профилактики ее осложнений. В то же время такой показатель, как высокая стоимость препарата не был решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациентов назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема АГП).

К факторам, влияющим на приверженность пациентов к лечению, относят также многократность приема АГП в день, регламентированное время приема препаратов (один – строго натощак, другие – после еды), количество визитов пациента к врачу, взаимоотношения с врачом, время ожидания приема врача и время, затраченное на обследование. Низкая приверженность к лечению считается одной из наиболее частых причин развития резистентной гипертонии. Более чем 50% пациентов с резистентной АГ не выполняют рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов.

Повышение приверженности пациента с АГ к лечению – одна из наиболее сложных проблем для лечащего врача. Удачный выбор

АГП, а также правильная тактика его назначения в виде монотерапии или комбинации препаратов (фиксированной или свободной) – залог высокой приверженности пациента с АГ к лечению.

Результаты крупномасштабных исследований, например UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), HOT (Hypertension Optimal Treatment), AASK (African American Intervention Study of Kidney Disease) др. указывают на необходимость назначения большинству пациентов (около 70%) для достижения целевого уровня АД нескольких АГП [7]. Увеличивается количество пациентов, требующих для адекватного контроля уровня АД три и

более АГП: в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) это 23% пациентов, в исследовании AASK (the African American Study of Kidney Disease and Hypertension) – 42%, в исследовании INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) – 52% пациентов [8–10].

Стратификация пациентов с АГ по величине сердечно-сосудистого риска и обязательный активный поиск поражения органов-мишеней показали, что значительная часть гипертоников относятся к группе высокого и очень высокого риска, а значит уже на старте лечения требуется назначение КТ для достижения и поддержания целевого уровня АД. К группам высокого риска следует

Таблица 1. Причины низкой приверженности пациентов с АГ к антигипертензивной терапии (исследование ПРОГНОЗ)

Причины	% пациентов (n=513)
Большое количество назначаемых препаратов	55,1
Неэффективность контроля уровня АД	30,8
Боязнь развития побочных эффектов на фоне приема АГП	29,7
Отсутствие симптомов повышения уровня АД	24,7
Незнание того, что АГП следует принимать постоянно	16,6
Высокая стоимость препарата	4,2
Другие причины	2,1

Таблица 2. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии

• воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ
• усиление гипотензивных эффектов препаратов (нейтрализация контррегуляторных механизмов, повышающих АД), а значит лучший контроль уровня АД
• усиление органопротективных свойств АГП
• снижение риска побочных явлений из-за уменьшения дозы и возможности противодействия нежелательным явлениям одного АГП другому
• уменьшение риска использования нерациональных комбинаций
• простота титрования и назначения
• оптимальный и безопасный дозовый режим
• удобство приема для больного
• уменьшение стоимости лечения АГ
• улучшение приверженности пациента к лечению

относить пациентов с АГ в следующих ситуациях:

- уровень систолического АД (САД) ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт. ст.;
- САД > 160 мм рт. ст. и низкое ДАД (< 70 мм рт. ст.) – изолированная систолическая АГ;
- сахарный диабет, метаболический синдром;
- наличие трех и более сердечно-сосудистых ФР;
- наличие одного и более признаков ПОМ (гипертрофия левого желудочка, утолщения стенок сонной артерии или бляшка, небольшое повышение уровня сывороточного креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина, микроальбуминурия или протеинурия);
- установленное ССЗ или почечное заболевание.

Применение комбинированной антигипертензивной терапии повышает вероятность преодоления трудностей в снижении уровня АД, которые наблюдаются у отдельных категорий пациентов высокого риска, у пожилых, особенно с выраженной систолической АГ, диабетиков, при поражении почек. *КТ на сегодняшний день – приоритетное направление в лечении больных АГ*, поскольку в ее формировании

участвуют несколько механизмов и, несмотря на генетическую предропределенность, влияние того или иного механизма у человека может меняться со временем (табл. 2).

Применение препаратов в виде комбинаций должно отвечать следующим условиям: взаимодополняющее действие препаратов, улучшение результата при их совместном применении, близкие фармакологические и фармакокинетические показатели препаратов, что особенно важно для фиксированных комбинаций. При этом очевидны преимущества именно фиксированных, а не свободных комбинаций АГП, поскольку увеличение количества таблеток – это шаг в сторону снижения приверженности пациентов к терапии (табл. 3). *Создание препаратов в виде фиксированных комбинаций преследует две главные цели: упростить терапию без потери ее эффективности и повысить приверженность пациентов к лечению* [11]. Так, если пациенту выписывают АГП в одной таблетке в день, то длительно лечиться готовы 83% пациентов, в виде двух таблеток – 70% пациентов, а трех – менее 60% пациентов. Часто недостаточное использование комбинированной антигипертензивной терапии (в виде фиксированных комбинаций) становится одним из серьезных барьеров на пути эффективного лечения больного АГ.

Данные проведенного D.Wald и соавт. метаанализа (n=10 968 из 42 исследований) показали, что комбинированная терапия из двух АГП разных классов примерно в 5 раз эффективнее для снижения АД, чем увеличение дозы одного препарата [12]. Так, по данным другого метаанализа (M.Law и соавт.), данные 354 рандомизированных исследований), если один АГП в стандартной дозе снижает уровень ДАД до 5 мм рт. ст., что эквивалентно снижению риска КБС на 25% [относительный риск (ОР)=0,75] и риска МИ на 35% (ОР=0,65), то удвоение стандартной дозы АГП может снижать уровень ДАД до 6 мм рт. ст. [13]. Это в свою очередь ведет к уменьшению риска КБС на 29% (ОР=0,71, т.е. дополнительные 4% к стандартной дозе АГП) и МИ до 40% (ОР=0,60, т.е. дополнительные 5%) [12, 13].

По сравнению с монотерапией комбинация двух АГП увеличивает снижение уровня ДАД до 9 мм рт. ст., что выражается в снижении риска КБС на 40% (ОР=0,56, дополнительно 15% к стандартной дозе АГП) и МИ до 54% (ОР=0,46, дополнительные 19%). Это означает, что на двойной стандартной дозе АГП можно предотвратить 1 случай КБС или МИ, а при использовании КТ (прием 2 АГП) 4 случая КБС или МИ [11]. Применение 3 АГП в половинной стандартной дозе по сравнению с двумя АГП, применяемыми в стандартной дозе, в большей степени снижает уровень ДАД от 9 до 11 мм рт. ст., что реализуется в более выраженном снижении риска КБС на 46% и МИ на 63%. [12].

Таблица 3. Сравнение разных принципов комбинирования АГП

Показатель	Свободная комбинация	Фиксированная комбинация
Эффективность	высокая	высокая
Длительность контроля уровней АД	средняя	высокая
Схема приема	сложная	простая
Приверженность к лечению	средняя	высокая
Использование препаратов с разными периодами выведения	возможно	невозможно
Стоимость	высокая	средняя

Активно переходить к назначению фиксированных комбинаций следует у пациентов с неадекватным ответом на монотерапию, а для пациентов с АГ 2–3-й степени КТ– это начальная ступень лечения. Возможность относительно быстрого снижения уровней АД и достижения его целевых значений у большего количества пациентов неминуемо трансформируется как в клиническую и экономическую полезность, поскольку улучшение контроля АД уменьшает скорость развития ССО и почечных осложнений при АГ.

Возможности новой тройной комбинации – препарата Ко-Эксфорж

Появление тройной фиксированной комбинации (препарат Ко-Эксфорж) – это новая эпоха в лечении АГ. Препарат состоит из хорошо изученных антигипертензивных средств: амлодипина (антагониста кальция, АК), валсартана (блокатора рецепторов к ангиотензину II, БРА) и гидрохлоротиазида (ГХТ, тиазидного диуретика). Фармакодинамические свойства этих трех препаратов хорошо известны. Амлодипин – дигидропиридиновый АК, вызывающий выраженную дилатацию коронарных и периферических сосудов через ингибирование трансмембранного тока ионов кальция (первично блокируются кальциевые каналы L-типа) в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов (ГМК). Более эффективное ингибирование тока кальция происходит в ГМК сосудов, чем в кардиомиоцитах. Антигипертензивный эффект амлодипина поддерживается в течение 24 ч и более после однократного приема. Терапевтическая доза амлодипина не связана с отрицательным инотропным действием на проводящую систему и сократительную способность миокарда (без достоверного влияния на частоту сердечных сокращений и концентрацию катехоламинов в плазме крови). Амлодипин снижает резистентность почечных сосудов и увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, не влияет на фильтрационную функцию почек и протенурию.

Положительные аспекты применения амлодипина при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- хорошее вазо- и кардиопротективное действие (в том числе регресс гипертрофии левого желудочка);
- доказанная антиатеросклеротическая активность;
- метаболическая нейтральность;
- влияние на конечные точки (снижение риска ССЗ, инсульта и летальности);
- относительно хорошая переносимость.

Вероятность появления избыточной вазодилатации периферических отеков хорошо компрессируется при сочетании амлодипина с БРА.

БРА валсартан прерывает взаимодействие ангиотензина (АТ) II с ангиотензиновыми рецепторами типа 2 в большинстве тканей, включая ГМК сосудов. Валсартан ингибирует прессорные эффекты АТ II, блокирует вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Прессорный эффект вследствие инфузии АТ II ингибируется до 80% на фоне однократного приема 80 мг препарата с сохранением эффекта ингибирования до 30% к 24 ч после его однократного приема [14].

Положительные аспекты применения валсартана при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- метаболическая нейтральность;
- кардио-, вазо- и нефропротективное действие;
- влияние на снижение риска ССО, профилактика развития СД, предупреждение или регресс ГЛЖ;
- отсутствие ограничений по применению у пациентов с АГ с ССЗ и высокая безопасность.

ГХТ влияет на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах через увеличение экскреции ионов натрия и хлоридов, что снижает объем плазмы. Начало действия – через 2 ч после приема внутрь, пик действия – через 4 ч, продолжительность действия 6–12 ч. При длительном применении объем плазмы возвращается к исходному уровню (до лечения), не подвергается активному метаболизму в печени и быстро выводится через почки (до 61% после приема per os) в неизменном виде в пределах 24 ч.

Положительные аспекты применения ГХТ в малой дозе (до 25 мг) при АГ:

- достаточно выраженный антигипертензивный эффект (в среднем снижение АД на 10–20/5–15 мм рт. ст.);
- доказанное положительное влияние на конечные точки (снижение риска ССО, смертности, в том числе общей);
- возможность регресса ГЛЖ;
- простой способ назначения;
- усиление эффектов других АГП;
- низкая стоимость.

Отрицательные последствия применения ГХТ (гипокалиемия, неблагоприятное влияние на липидный спектр крови, чувствительность к инсулину), наблюдаемые преимущественно при приеме высокой дозы, хорошо корригируются и нивелируются посредством совместного применения с БРА.

Показано, что прием пищи не влияет на биодоступность компонентов комбинированного препарата Ко-Эксфорж, поэтому его можно принимать как натощак, так и с пищей. После однократного приема внутрь фиксированных доз амлодипина 5 мг/валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг здоровыми добровольцами период полувыведения составлял соответственно 45,1; 18,3 и 9,5 ч. [14]. Нет ограничений к назначению комбинированного препарата у пожилых и у пациентов с серьезным нарушением печеночной функции, однако не рекомендовано назначение пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Терапевтическая эффективность препарата Ко-Эксфорж

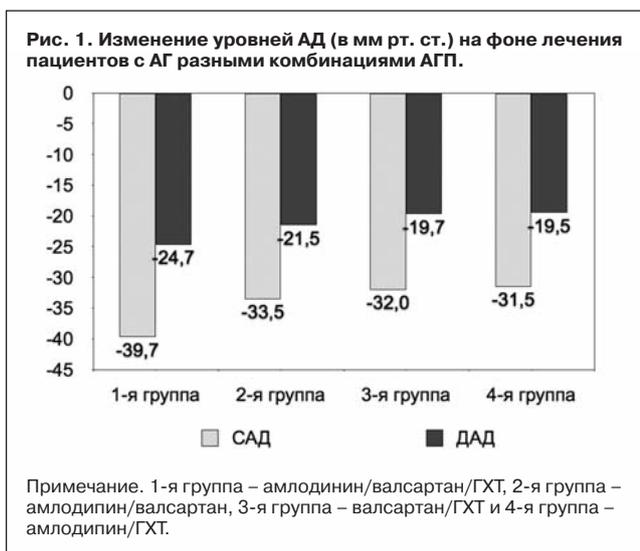
Клиническая эффективность тройной фиксированной комбинации АГП в виде препарата Ко-Эксфорж изучалась в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с включением 2271 пациента [15, 16]. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с умеренной и тяжелой АГ (в сидячем положении уровень САД от 145 до <200 мм рт. ст. и ДАД от 100 до <120 мм рт. ст.). Пациенты, получавшие как минимум четыре АГП, исключались из исследования, как и пациенты с уровнем АД \geq 140/90 мм рт. ст. на трех АГП.

Этапы исследования включали несколько периодов: период отмены предыдущей антигипертензив-

Таблица 4. Динамика САД на терапии разными комбинациями АГП у пациентов с систолической АГ (исходный уровень САД \geq 180 мм рт. ст.)

Группы АГП	Через 3 нед	Через 8 нед
	ΔСАД, мм рт. ст.	
1-я группа – амлодипин/валсартан/ГХТ	-38	-49,6
2-я группа – амлодипин/валсартан	-35,3	-43,6**
3-я группа – валсартан/ГХТ	-31,4***	-39,9***
4-я группа – амлодипин/ГХТ	-32,6*	-42,5***

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ к 1-й группе.



ной терапии (1 нед), период плацебо – 4 нед (исключался для пациентов с выраженной АГ) и период лечения – 8 нед. Средний возраст пациентов в исследовании – 53 года, средний уровень АД – 169,9/106,5 мм рт. ст., 14% пациентов имели возраст менее 65 лет, 10% пациентов страдали сахарным диабетом. Среди включенных в исследование 55,3% составляли мужчины. Пациенты были рандомизированы в четыре группы и первые 2 нед лечения у них происходило титрование дозы АГП до полной, которую они принимали в течение последующих 6 нед. Итак, в исследовании в зависимости от назначаемой терапии выделяли четыре группы пациентов.

1-я группа: 1-я неделя – валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг, на 2-й неделе добавляли амлодипин 5 мг и далее в течение 6 нед 1 раз в день амлодипин 10 мг/валсартан 320 мг/ГХТ 25 мг (Ко-Эксфорж) (n=583).

2-я группа: первые 2 нед – амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг с переходом на амлодипин 10 мг/валсартан 320 мг (Эксфорж) в течение 6 нед 1 раз в день (n=568);

3-я группа: первые 2 нед – валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг с переходом на валсартан 320 мг/ГХТ 25,5 мг (препарат Ко-Диован) в течение 6 нед 1 раз в день (n=559);

4-я группа: первые 2 нед – амлодипин 5 мг/ГХТ 12,5 мг с переходом на амлодипин 10 мг/ГХТ 25 мг в течение 6 нед 1 раз в день (n=561).

У пациентов с умеренной или выраженной АГ через 8 нед лечения тройная фиксированная комбинация АГП (амлодипин/валсартан/ГХТ) более эффективно ($p < 0,0001$) снижала уровни АД, чем тестируемые в исследовании двойные комбинации препаратов – амлодипин/валсартан, валсартан/ГХТ и амлодипин/ГХТ (рис. 1).

Максимальный антигипертензивный эффект в каждой группе препаратов достигался на полных дозах к 4-й неделе лечения. При этом на всем протяжении исследования именно тройная комбинация АГП, входящих в препарат Ко-Эксфорж, имела явные преимущества в снижении уровня АД у пациентов. Относительно разных двойных комбинаций снижение АД составляло по уровню САД от -6,2 до 7,6 мм рт. ст. и по уровню ДАД – от 3,3 до 5,3 мм рт. ст. Известно, что даже малое снижение уровня АД имеет существенное значение для позитивной динамики сердечно-сосудистого риска. Например, снижение уровня ДАД на 2 мм рт. ст. сопряжено со снижением риска развития КБС на 6%, МИ и транзиторной ишемической атаки – на 15%. В результате количество пациентов, достигавших целевого уровня АД на тройной комбинации АГП, было достоверно ($p < 0,0001$) больше: 70,8 против 54,1% на комбинации амлодипин/валсартан, 48,3% на комбинации валсартан/ГХТ и 44,8% на комбинации амлодипин/ГХТ.

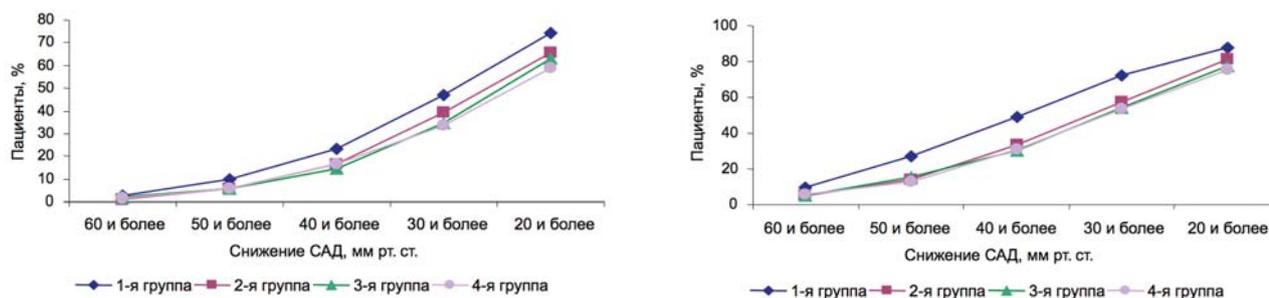
Такие же преимущества тройной фиксированной комбинации (препарата Ко-Эксфорж) в отношении выраженного антигипертензивного эффекта были подвержены данными суточного мониторинга АД [17]. Суточные уровни САД и ДАД на тройной комбинации снижались значимо: на 30,3 и 19,7 мм рт. ст. против любой из тестируемых двойных комбинаций (соответственно 18,8–24,1 и 11,7–15,5 мм рт. ст.).

К окончанию 3-й недели лечения и самого исследования (через 8 нед) число больных АГ, достигавших различного диапазона снижения САД (от 20 до 60 и более мм рт. ст.) на фоне тройной антигипертензивной терапии, было большим по сравнению с числом принимавших двойную комбинацию препаратов (рис. 2) [15, 16].

При этом во всех группах произошло заметное увеличение количества пациентов с заметным снижением уровня САД. Например, на комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ количество пациентов со снижением уровня САД на ≥ 30 мм рт. ст. составляло через 3 нед 261 человека (46,9%), через 8 нед – 413 человек (72,3%), а со снижением уровня САД на ≥ 50 мм рт. ст. – 54 и 156 человек (9,7 и 27,3% соответственно). Подобные закономерности прослеживались на всех используемых в исследовании комбинациях АГП. На терапии препаратом тройной фиксированной комбинации (Ко-Эксфорж) более выраженное снижение (на 49,6 мм рт. ст.) уровня САД происходило в группе пациентов с исходно высоким его уровнем, чем у пациентов с исходным уровнем САД 145–150 мм рт. ст. (на 27,2 мм рт. ст.) (рис. 3).

Из включенных в исследование пациентов 29% имели выраженную систолическую АГ (уровень САД ≥ 180 мм рт. ст.). Заметное снижение АД на тройной комбинации наблюдалось уже к 3-й неделе лечения (табл. 4).

Рис. 2. Распределение пациентов с АГ в зависимости от ответа на терапию: снижение САД через 3 нед (А) от начала лечения и к концу (Б) исследования (через 8 нед).



Примечание. 1-я группа – амлодинин/валсартан/ГХТ, 2-я группа – амлодипин/валсартан, 3 группа – валсартан/ГХТ и 4 группа – амлодипин/ГХТ.

Выявленная в исследовании высокая гипотензивная эффективность комбинированного препарата Ко-Эксфорж была зафиксирована в разных группах пациентов вне зависимости от их пола, возраста, этнической принадлежности, выраженности гипертонии [18].

Несколько выполненных к настоящему времени исследований (n=79-644) подтвердили, что тройная фиксированная комбинация АГП в виде препарата Ко-Эксфорж клинически эффективна у пациентов с неадекватным контролем АД на двойной комбинированной терапии (амлодипин/валсартан или амлодипина/ГХТ, или валсартан/ГХТ) или монотерапии амлодипином [19–22].

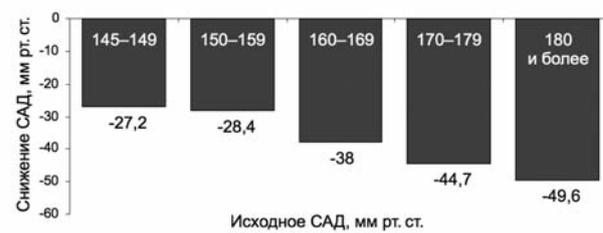
Очень важно, что лечение препаратом Ко-Эксфорж в течение 8 нед хорошо переносилось пациентами [15, 16]. Периферические отеки встречались реже на тройной комбинации (4,5% пациентов), чем на комбинации амлодипин/ГХТ (8,9%) и амлодипин/валсартан (8,5%). Головные боли чаще беспокоили пациентов, принимавших двойную комбинацию (амлодипин/ГХТ – 7,0%, валсартан/ГХТ – 5,4%, амлодипин/валсартан – 4,9%), чем на тройной комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ – 4,3%. Головокружение, напротив, несколько чаще отмечалось у пациентов на тройной комбинации (7,7%) и на комбинации валсартан/ГХТ (7,0%) относительно комбинаций амлодипин/валсартан (у 2,3% пациентов) и амлодипин/ГХТ (у 3,9% пациентов).

Общее количество пациентов в исследовании, которым отменялась терапия вследствие нежелательных явлений, составило 4% на тройной терапии амлодипин/валсартан/ГХТ, 3,4% – на комбинации амлодипин/ГХТ, 2,9% – на комбинации валсартан/ГХТ и 1,6% – на комбинации амлодипин/валсартан [15, 16]. Чаще комбинации АГП отменялись вследствие:

- 1) головокружения (у 1% пациентов на комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ, у 1,1% пациентов на комбинации валсартан/ГХТ, у 0,4% пациентов на комбинации амлодипин/валсартан и у 0,2% на комбинации амлодипин/ГХТ);
- 2) гипотонии (0,7; 1,1; 0 и 0% соответственно);
- 3) периферических отеков (0,2; 0; 0,4 и 0,9% соответственно).

Гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови <3,5 ммоль/л) встречалась чаще на фоне приема комбинации амлодипин/ГХТ (25% пациентов), реже на фоне тройной комбинации или двойной комбинации – валсартан/ГХТ и амлодипин/валсартан (соот-

Рис. 3. Снижение уровня САД от исходного значения на фоне тройной терапии (препарат Ко-Эксфорж) в зависимости от исходного уровня САД.



ветственно у 10,7 и 3% пациентов), когда эти АГП применяли в максимальных дозах. Факт, что валсартан в тройной комбинации способен нивелировать индуцированную ГХТ гипокалиемию. В ранее выполненных работах показано, что развитие гипокалиемии на фоне комбинации валсарта/ГХТ составляло от 1,8 до 6,1% против 7,1–13,3% на монотерапии ГХТ [23].

Таким образом, тройная фиксированная комбинация АГП – это полезное (возможное) использование препаратов с комплементарными механизмами действия в лечении АГ. Тройная антигипертензивная терапия посредством комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ в одной таблетке более значимо улучшает контроль АД, чем любая другая обычная терапия и при этом хорошо переносится. Дозы трех АГП, входящих в состав одной таблетки Ко-Эксфорж, могут титроваться через 2 нед от начала приема. Стартовая доза препарата составляет 5 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида и может быть увеличена до дозы амлодипина 10 мг также в сочетании с 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида в виде одной таблетки.

Комбинированный препарат Ко-Эксфорж показан [14]:

- всем пациентам, чей уровень АД остается неконтролируемым после обычной КТ (двумя классами АГП);
- пациентам с умеренной и выраженной АГ;
- пациентам с рефрактерной гипертонией;
- пациентам с нежелательными реакциями на один из компонентов принимаемой комбинации – амлодипин/ГХТ или амлодипин/валсартан, или валсартан/ГХТ;
- пациентам на КТ в виде нефиксированных в одной таблетке АГП (три изолированных препарата или двойная комбинация + третий препарат), в том числе при адекватном контроле уровня АД;

• для более быстрого достижения целевого уровня АД на фоне простого лечения (одна таблетка в день). Доказано, что более быстрое достижение стабильного уровня целевого АД, например в пределах 1–3 мес, по данным исследований VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes-Blood Pressure Lowering Arm) и SCOPE (the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), может приводить к более значимому уменьшению риска развития сосудистых и сердечных событий [24].

Примечательно, что относительно комбинации трех препаратов (амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид) уже имеются российские данные по эффективности у пациентов с АГ. В рамках недавно опубликованного исследования ЭКСТРА-2, посвященного изучению эффективности и переносимости препарата Эксфорж в условиях реальной клинической практики, был проведен субанализ пациентов, получавших гидрохлоротиазид в качестве сопутствующей терапии. [25]. В целом в исследование были включены 2824 пациента, при этом 13,2% из них дополнительно к Эксфоржу получали диуретики и 20,5% – β-адреноблокаторы. Так, в выделенной подгруппе пациентов, получавших Эксфорж + гидрохлоротиазид, исходный уровень АД снизился на 45,1/22,0 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) через 12 нед лечения, целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) достигли 85,3% пациентов. В общей группе пациентов при этом среднее снижение АД было менее выражено и составило 38,9/19,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), контроль АД также был несколько ниже (80% пациентов). Таким образом, мы находим подтверждение более высокой антигипертензивной эффективности трехкомпонентной терапии амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, полученное, что особенно ценно, у российских пациентов.

Заключение

Современная концепция лечения АГ заключается в необходимости адекватного снижения уровня АД до целевого значения с целью максимального и долгосрочного уменьшения сердечно-сосудистого риска конкретного пациента. Основная причина неадекватного лечения АГ – это недостаточная эффективность назначаемых терапевтических режимов и, следовательно, низкая приверженность пациентов к лечению и дальнейшее прогрессирование заболевания. Появление тройной фиксированной комбинации препаратов – амлодипин/валсартан/ГХТ (препарат Ко-Эксфорж) расширяет возможности врача в контроле уровней АД у пациентов и открывает новые границы высокоэффективного и более безопасного лечения АГ.

Литература

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 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). *Eur Heart J* 2007; 28: 1442–536.
- World Health Organization. Cardiovascular diseases fact sheet [online]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/r=en/index.html> [Accessed 2009 Sep 9]
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Materson BL, Reda DL, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertension agents with placebo. *N Eng J Med* 1993; 328: 914–21.

- Бубнова МГ., Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения ПРОГНОЗ. *Тер. арх.* 2009; 81 (9): 1–4.
- Бубнова МГ., Оганов РГ. Программа наблюдения ПРОГНОЗ у пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска мозгового инсульта в клинической практике. *Фармакотерапия в кардиологии и ангиологии.* 2010; 3: 52–8.
- Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North Am settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
- Wright JT, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) – a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
- Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
- Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J of Medicine* 2009; 112: 290–300.
- Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
- Deeks ED. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. Fixed-Dose Combination in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drug* 2009; 9 (6): 411–8.
- Calboun DA, Lacourciere Y, Chiang YT et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *J Hypertension* 2009; 54 (1): 32–9.
- Calboun DA, Criklerlair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. *Adv Ther* 2009; 26 (11): 1012–23.
- Lacourciere Y, Glazer RD, Yen J et al. Twenty-four hour ambulatory BP control of therapy with amlodipine/valsartan/HCTZ triple combination compared to dual therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract no.P26301]. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl. 4): S271.
- Calboun D, Glazer R, Yen J et al. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract no.P11269]. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl. 4): S119.
- Zappe DH, Crikelair N, Papst CC et al. Efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination in patients whose blood pressure was not controlled with dual combinations: the PROMPT extension study [abstract no.P11304]. *J Hypertension* 2009; 27 (Suppl. 4): S12.
- White WB, Calboun DA, Samuel R et al. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? The Valsartan hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve optimal Therapeutic Effect (Val-DICTATE) trial. *J Clin Hypertension* 2008; 10 (6): 450–8.
- Flack JM, Calboun DA, Satlin L et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertension* 2009; 23 (7): 479–89.
- Destro M, Luckow A, Samson M et al. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicentre study: the EX-EFFeCTS study. *J Am Society Hypertension* 2008; 2 (4): 294–302.
- Pool JJ, Glazer R, Weinberger M et al. Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. *Clin Ther* 2007; 29: 61–73.

24. Dabholkar B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendosflumetibazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

25. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 14–20.