

СІРЕНКО Ю.М., РЕКОВЕЦЬ О.Л., БАГРІЙ А.Е., ВІЗИР В.А. від імені групи учасників
ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», м. Київ

АНТИГІПЕРТЕНЗИВНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ФІКСОВАНОЇ КОМБІНАЦІЇ ВАЛСАРТАНУ ТА АМЛОДИПІНУ (ПРЕПАРАТУ ЕКСФОРЖ) У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ (результати багатоцентрового дослідження)

Резюме. Об'єкт дослідження. 163 пацієнти були включені в дане дослідження, чоловіків та жінок — 81 та 82 відповідно. 8 пацієнтів були виключені з дослідження. У 4 із них (50 %) розвинулися побічні реакції, 2 пацієнти (25 %) були втрачені в процесі дослідження, ще 2 пацієнти (25 %) відмовилися від подальшої участі в дослідженні з власних міркувань.

У період скринінгу проводилося визначення відповідності пацієнта критеріям включення за даними анамнезу, результатами об'єктивного обстеження, з урахуванням віку пацієнта, статі, звичок (таких як паління), ваги, встановленого діагнозу та супутньої патології. У періоді лікування призначався Ексфорж 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3 місяців. На першому, другому та третьому місяцях лікування проводилися вимірювання АТ, ЧСС, оцінка набряків, реєстрація побічних явищ.

Середній вік пацієнтів становив $58,90 \pm 9,96$ року ($m \pm SD$). Середня тривалість АГ — $8,40 \pm 5,91$ року. Переважна більшість пацієнтів (82,7 %) не палила. Тільки 28 пацієнтів палили в середньому $12,40 \pm 5,12$ цигарки на день протягом $21,20 \pm 8,79$ року.

Результати. Середні цифри офісного САТ та ДАТ становили $172,50 \pm 16,48$ мм рт.ст. та $103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. відповідно. Середня ЧСС — $75,30 \pm 11,25$ уд/хв. Середня вага — $87,20 \pm 13,12$ кг.

Найбільш часто застосовувалася комбінація 160 мг валсартану та 5 мг амлодипіну на всіх візитах — від 61,2 до 66,7 %. Основні причини призначення фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану в 50,6 % випадків — не-ефективність попередньої терапії та недосягнення цільових рівнів АТ на фоні монотерапії у 34,6 % пацієнтів.

Артеріальний тиск достовірно знизився протягом дослідження, найбільше зниження спостерігалось в період між першим та другим візитом, тобто після першого місяця прийому препарату. Так, зниження офісного АТ відбулось із $172,50 \pm 16,48/103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. до $144,90 \pm 13,09/89,20 \pm 8,31$ мм рт.ст. під час візиту 2 та до $132,10 \pm 9,42/81,50 \pm 6,24$ мм рт.ст. у кінці дослідження ($p < 0,05$ для всіх значень). Середнє зниження АТ під час візиту 2 становило $-27,6 \pm 13,7/-15,00 \pm 10,92$ мм рт.ст., а в кінці дослідження — $-40,50 \pm 15,39/-22,5 \pm 11,7$ мм рт.ст. Зміни ЧСС були недостовірними.

Лікарі й пацієнти оцінили ефективність, переносимість та прихильність до лікування переважно як відмінну та дуже добру — 85 та 90 %.

Набряки спостерігалися менше ніж у 10 % пацієнтів (більше ніж 80 % із них мали м'який характер). Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій. Побічні реакції спостерігались у 5 пацієнтів (у 2 із них виникла необхідність відміни препарату через набряки).

Висновок. Використання фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану у вигляді препарату Ексфорж (5/80; 5/160; 10/160 мг) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією забезпечує достовірне зниження офісного систолічного артеріального тиску на $40,5$ мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску на $22,5$ мм рт.ст.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, валсартан, амлодипін, переносимість.

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань [13, 34, 41]. У 2000 році приблизно 1 млрд людей у всьому світі страждав від артеріальної гіпертензії, і цей показник невідпинно зростає — до 2025 р. очікується 1,56 млрд хворих. Контроль АГ у європейських країнах досить низький та становить близько 5–10 %, лікуються тільки 25–32 % пацієнтів з АГ [18, 25]. У Сполучених Штатах си-

туація краща: там лікуються близько 54 % пацієнтів з АГ, а досягають цільових рівнів артеріального тиску (АТ) близько 64 % [62]. Усього у Сполучених Штатах 32 % дорослих страждають від АГ [17, 18]. В Україні ситуація дещо гірша. Так, поширеність АГ серед дорослого населення в Україні становить 36 %, частіше хворіють чоловіки (за даними І.М. Горбась та співавторів) [1]. У структурі домінує м'яка АГ — 50 %. Помірна АГ відзначається у близько 30 % населення України, тяжка — у 17 % осіб з

АГ. Поширеність АГ серед чоловіків зросла на 9 %, за результатами епідеміологічних досліджень, протягом 25 років. Серед жінок залишилася на тому самому рівні [1]. Контроль АГ у міській популяції становить в Україні 14 %, у сільській — лише 8 % [1]. Метааналіз 61 дослідження підтверджує тісний зв'язок АТ та серцево-судинної смертності. Підвищення АТ на кожні 20/10 мм рт.ст. більше рівня 115/75 мм рт.ст. асоціюється з подвійним ризиком смерті від ішемічної хвороби серця та інсульту [34].

Відповідно до сучасних рекомендацій із лікування АГ більшість пацієнтів потребує два або більше лікарських засобів для досягнення цільових рівнів АТ [19, 24, 40, 59]. Такі висновки були зроблені на основі результатів великих клінічних досліджень, що продемонстрували необхідність комбінованої терапії [50, 56]. Низькодозова комбінація антигіпертензивних препаратів із взаємодоповнюючою дією підвищує ефективність та покращує переносимість порівняно з високими дозами монотерапії [48, 58, 63]. Починати лікування з фіксованої комбінації потрібно в пацієнтів з АТ, вищим від цільового на більше ніж 20/10 мм рт.ст. Фіксована комбінація зменшує кількість таблеток, що пацієнт повинен приймати, покращуючи його прихильність до лікування. Метааналіз 9 досліджень, у яких порівнювали застосування фіксованої комбінації з монотерапією в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, АГ, туберкульозом, показав 26% покращення прихильності до лікування на фоні прийому фіксованої комбінації [33, 42, 49, 55]. Субаналіз досліджень з АГ засвідчив 24% покращення прихильності до лікування на фоні застосування фіксованої комбінації порівняно з вільною комбінацією [38, 40, 43, 48, 58, 64, 66].

У дослідженні 198 пацієнтів з АГ, які отримували дилтіазем два рази на добу або амлодипін один раз на добу, виявлено більшу регулярність однократного прийому препарату (86 %) порівняно із дворазовим (76 %) [7, 9]. У ретроспективному дослідженні порівнювали прихильність до лікування фіксованою комбінацією беназеприлу з амлодипіном ($n = 2,839$, строк спостереження — 259 днів) та вільною комбінацією двох препаратів ($n = 3,367$, строк спостереження — 247 днів); було показано набагато більшу прихильність до лікування при застосуванні фіксованої комбінації (88 %) порівняно з вільною (69 %) [9, 15, 51, 53, 54, 57].

Відповідно до європейських рекомендацій із лікування АГ, перевагу надають комбінації двох препаратів — блокатора ренін-ангіотензинової системи та блокатора кальцієвих каналів [60]. У дослідженні ACCOMPLISH комбінація інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)

беназеприлу з антагоністом кальцію амлодипіном сприяла зменшенню серцево-судинної смертності та захворюваності на 20 % порівняно з фіксованою комбінацією беназеприлу та діуретика гідрохлортиазиду (ГХТ) [31–33]. Перевагами фіксованої комбінації є краща прихильність пацієнтів до лікування та спрощення режиму прийому ліків, кращий контроль АТ порівняно з монотерапією, зменшення дозозалежних побічних реакцій, що спостерігалися при монотерапії високими дозами, синергізм плейотропних ефектів препаратів [30, 35–37].

Дана робота присвячена визначенню безпечності та ефективності фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану у вигляді препарату Ексфорж 5/80 мг, або 5/160 мг, або 10/160 мг у лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження

Дослідження проводилося в 19 центрах України у період із березня 2009 року по жовтень 2010 року. Дане неінтервенційне неконтрольоване проспективне багатоцентрове постмаркетингове дослідження проводилося згідно з визначенням неінтервенційних досліджень. Відповідно, лікарські засоби для терапії призначалися звичайним способом, з урахуванням реєстраційної інформації. Призначення пацієнту терапії проводилося в рамках рутинної загальної клінічної практики та медичних показань. Усі пацієнти давали письмову згоду на участь у дослідженні. Первинною точкою дослідження було визначення побічних реакцій, що включали набряки та серйозні побічні реакції в пацієнтів з АГ, які приймали фіксовану комбінацію амлодипіну та валсартану. Вторинною точкою дослідження було визначення ефективності зниження артеріального тиску відповідно до міжнародних рекомендацій (ESH/ESC, JNC-7) [60].

Первинна ефективність лікування визначалася за зниженням систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ, ДАТ) на фоні лікування фіксованою комбінацією амлодипіну та валсартану. Вторинна ефективність лікування визначалася за порівнянням частоти серцевих скорочень (ЧСС) на початку та в кінці періоду лікування, набряків на фоні лікування, оцінки ефективності зниження артеріального тиску відповідно до міжнародних рекомендацій.

Критерії включення. У дослідження включалися чоловіки та жінки віком понад 18 років за умови, що середній рівень офісного АТ, виміряного в першій половині дня в положенні сидячи, був більшим за 140/90 мм рт.ст.

Критерії виключення. У дослідження не включалися вагітні жінки, пацієнти з некомпенсованими

Таблиця 1. Дизайн дослідження

Тижні	Скринінг/ початок	4-й	8-й	12-й
Місяці		1-й	2-й	3-й
Підписання інформованої згоди	+			
Демографічні дані	+			
Відповідність критеріям включення	+			
Вимірювання АТ, ЧСС	+	+	+	+
Оцінка попереднього антигіпертензивного лікування	+			
Анамнез хвороби	+			
Наявність набряків	+	+	+	+
Супутня терапія	+	+	+	+
Побічні реакції		+	+	+
Оцінка ефективності		+		
Оцінка переносимості		+		
Оцінка прихильності до лікування		+		
Призначення лікування	+	+	+	

захворюваннями печінки (рівень АсАТ, АлАТ вищий у три рази від верхньої межі норми), нирок (рівень креатиніну крові ≥ 133 мкмоль/л для чоловіків і 124 мкмоль/л — для жінок), із серцевою недостатністю вище II функціонального класу (за Нью-Йоркською класифікацією), перенесеним інфарктом міокарда чи гострим порушенням мозкового кровообігу, декомпенсованим цукровим діабетом, гіпер- чи гіпокаліємією, після хірургічних втручань, пацієнти з вираженими ментальними порушеннями, хворі з підвищеною чутливістю до валсартану чи амлодипіну, набутими або вродженими вадами серця, нестабільною стенокардією, гострою серцевою недостатністю, вторинною АГ, а також пацієнти, які беруть участь в іншому дослідженні.

Вибір пацієнтів. Чоловіки та жінки з артеріальною гіпертензією, яким рекомендована антигіпертензивна терапія із застосуванням фіксованої комбінації валсартану та амлодипіну (Ексфорж 5/80 мг, Ексфорж 5/160 мг або Ексфорж 10/160 мг). Брала до уваги показання до призначення препарату Ексфорж у різній дозі, а також протипоказання та побічні ефекти згідно з медичною інструкцією до препарату. Терапія призначалась відповідно до медичних показань.

Дизайн дослідження

3-місячне багатоцентрове відкрите дослідження проводилось у 19 центрах України (перелік наведений у додатку) та включало такі періоди: скринінг, призначення фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану у вигляді препарату Ексфорж («Новартіс») у різних дозуваннях 5/80; 5/160 та 10/160 мг — 1 таблетка один раз на добу про-

тягом 2 місяців. Адаптація дози препарату проводилась кожні 4 тижні. Третій місяць був періодом спостереження. Дослідження проходило в рамках визначення неінтервенційного дослідження, первинним було рішення лікаря призначити препарат, а потім пропонували пацієнту участь у дослідженні, оскільки він відповідав критеріям включення.

У період скринінгу визначали відповідність пацієнта критеріям включення за даними анамнезу, результатами об'єктивного обстеження, з урахуванням віку пацієнта, статі, звичок (таких як паління), ваги, встановленого діагнозу та супутньої патології (гіперхолестеринемія, гіперурикемія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, гіпертригліцеридемія, серцева недостатність, порушення толерантності до вуглеводів, дихальні порушення тощо). Оцінювалися попередня антигіпертензивна терапія, наявність набряків, причина зміни попередньої терапії на фіксовану комбінацію Ексфорж 5/80 (5 мг амлодипіну та 80 мг валсартану), або Ексфорж 5/160 (5 мг амлодипіну та 160 мг валсартану), або Ексфорж 10/160 (10 мг амлодипіну та 160 мг валсартану). Вимірювали офісний систолічний та діастолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень.

У період лікування призначався Ексфорж 1 таблетка 1 раз на добу протягом 3 місяців. На першому, другому та третьому місяцях лікування проводилися вимірювання АТ, ЧСС, оцінка набряків, реєстрація побічних явищ.

Клінічна характеристика хворих

Робота базується на результатах обстеження 163 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, із них 82 (50,3 %) жінки та 81 (49,7 %) чоловік. Завершили

Таблиця 2. Характеристика пацієнтів за супутньою патологією

Захворювання	Відсоток
Гіперхолестеринемія	71,4
Гіпертригліцеридемія	5,3
Ішемічна хвороба серця	42,9
Цукровий діабет	28,2
Інші	15,7
Серцева недостатність	15,5
Гіперурикемія	10,9
Дихальні захворювання	8,7

дослідження 155 (95,1 %) пацієнтів. Загалом перервали участь у дослідженні 8 пацієнтів (4,9 %). Із них у 4 пацієнтів (50 %) розвинулися побічні реакції, вони передчасно завершили дослідження. 2 пацієнти (25 %) не прийшли на повторні візити, 2 пацієнти (25 %) відізнали свою згоду на участь у дослідженні за власним бажанням.

Середній вік пацієнтів становив $58,90 \pm 9,96$ року ($m \pm SD$) — від 30 до 82 років. Середня тривалість АГ — $8,40 \pm 5,91$ року ($m \pm SD$) — від 1 до 30 років. Переважна більшість пацієнтів (82,7 %) не палила. Тільки 28 пацієнтів палили в середньому $12,40 \pm 5,12$ ($m \pm SD$) цигарки на день протягом $21,20 \pm 8,79$ ($m \pm SD$) року.

Середні цифри офісного САТ та ДАТ — $172,50 \pm 16,48$ мм рт.ст. та $103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. ($m \pm SD$) відповідно. Середня ЧСС — $75,30 \pm 11,25$ уд/хв ($m \pm SD$). Середня вага — $87,20 \pm 13,12$ ($m \pm SD$) кг — від 64 до 140 кг.

Відповідно до рекомендацій ESH/ESC, на початку дослідження пацієнти розподілялися за рівнем АТ так: 1 пацієнт (0,6 %) — із високим нормальним АТ (130–139/85–89 мм рт.ст.), 14 пацієнтів (8,6 %) — з АГ I ступеня (140–159/90–99 мм рт.ст.), 64 пацієнти (39,5 %) — з АГ II ступеня (160–179/100–109 мм рт.ст.), 83 пацієнти (51,2 %) — із тяжкою АГ (АТ $\geq 180/110$ мм рт.ст.).

Характеристика пацієнтів за супутньою патологією подана в табл. 2.

З огляду на попередню антигіпертензивну терапію найбільш часто застосовувалися інгібітори АПФ та діуретики — 78,0 та 51,3 % відповідно. Бета-блокатори застосовувалися у 40,7 % випадків, антагоністи кальцію — у 24,7 %, блокатори рецеп-

торів до ангіотензину II (АТ II) — у 8,7 %, інші — у 3,3 % випадків.

Під час першого візиту Ексорж 5/80 мг було призначено 10,5 % пацієнтам, Ексорж 5/160 мг — 66,7 %, Ексорж 10/160 мг — 22,8 % пацієнтам. Під час другого візиту (через 4 тижні лікування) Ексорж 5/80 мг було призначено 9,5 % пацієнтам, Ексорж 5/160 мг — 63,3 %, Ексорж 10/160 мг — 27,2 % пацієнтам. Під час третього візиту (через 8 тижнів лікування) Ексорж 5/80 мг було призначено 9,9 % пацієнтам, Ексорж 5/160 мг — 61,2 %, Ексорж 10/160 мг — 28,9 % пацієнтам. За умови недосягнення цільових рівнів АТ доза препарату корегувалась лікарем. Найбільш частою була зміна дози Ексорж 5/160 мг на Ексорж 10/160 мг (6,7 % — під час візиту 2 та 8,0 % — під час візиту 3 порівняно з візитом 1). Не потребували зміни дози під час візиту 2 (через 4 тижні лікування) 83,4 % пацієнтів, під час візиту 3 (через 8 тижнів лікування) — 79,1 % пацієнтів.

Основні причини переходу від попередньої терапії на фіксовану комбінацію амлодипіну та валсартану були такими: неефективність попередньої терапії — у 50,6 % пацієнтів, недосягнення цільових рівнів АТ на фоні монотерапії — у 34,6 %, непереносимість попередньої терапії — у 19,8 % та інші причини — у 6 пацієнтів.

36,8 % пацієнтів не приймали ніякої супутньої терапії. Найбільш частою причиною супутньої терапії (23,1 % хворих) була наявність неконтрольованої артеріальної гіпертензії, у 19,7 % пацієнтів — наявність дисліпідемії, у 15,4 % — наявність цукрового діабету, у 13,7 % — наявність ішемічної хвороби серця.

Результати дослідження

Повне первинне та повторне обстеження пройшли 155 пацієнтів. Зниження артеріального тиску відбувалося протягом усього періоду спостереження, найбільше зниження АТ відбулось у перший місяць лікування, між візитами 1 та 2, та склало 28 мм рт.ст. для САТ та 14,7 мм рт.ст. для ДАТ ($p < 0,05$ для обох значень). Частота серцевих скорочень достовірно не змінилася — її зменшення становило 3,2 уд/хв (табл. 3, рис. 1, 2). Загальне зниження САТ у кінці спостереження становило 40,5 мм рт.ст., ДАТ — 22,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$ для

Таблиця 3. Динаміка офісного САТ, ДАТ та ЧСС ($m \pm SD$) ($n = 155$)

	Візит 1 (скринінг)	Візит 2 (4 тижні)	Візит 3 (8 тижнів)	Візит 4 (12 тижнів)
САТ, мм рт.ст.	$172,60 \pm 16,29$	$144,60 \pm 13,25^*$	$135,50 \pm 9,98^*$	$132,10 \pm 9,42^*$
ДАТ, мм рт.ст.	$104,00 \pm 12,01$	$89,30 \pm 8,07^*$	$84,30 \pm 6,38^*$	$81,50 \pm 6,24^*$
ЧСС, уд/хв	$75,40 \pm 11,33$	$73,90 \pm 7,21$	$72,80 \pm 5,73$	$72,20 \pm 5,63$

Примітка: * — різниця порівняно з візитом 1, $p < 0,05$.

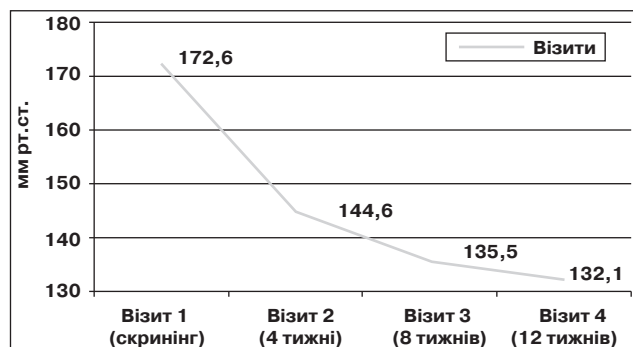


Рисунок 1. Зниження офісного САТ

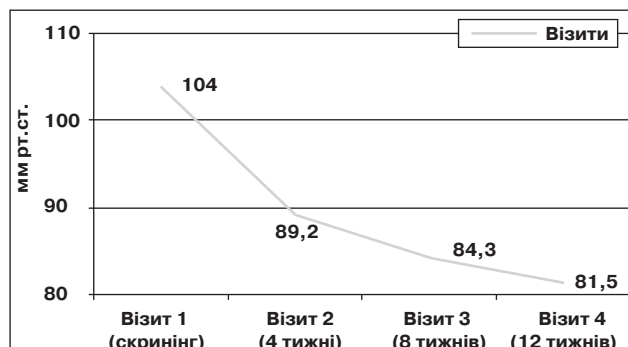


Рисунок 2. Зниження офісного ДАТ

обох значень), ЧСС — 2,82 уд/хв ($p > 0,05$). Вага пацієнтів достовірно не змінилася протягом періоду спостереження.

Більше половини пацієнтів від початку лікування досягли нормалізації АТ відповідно до рекомендацій ESH/ESC, JNC-7.

Через 3 місяці лікування (відповідно до рекомендацій ESH/ESC) нормальний АТ відзначався в 42 пацієнтів (27,1 %), високий нормальний тиск — у 58 (37,4 %), м'яка гіпертензія — у 52 (33,5 %), помірна гіпертензія — лише у 2 пацієнтів (1,3 %). Пацієнтів із тяжкою гіпертензією в кінці лікування не було. Динаміка АТ відповідно до міжнародних рекомендацій протягом спостереження наведена на рис. 3.

Оцінку прихильності до лікування, ефективності та переносимості оцінювали як лікарі, так і пацієнти як відмінну, дуже добру, добру та погану. Оцінка даних показників лікарями та пацієнтами

достовірно не відрізнялася. Так, прихильність до лікування була оцінена 149 пацієнтами: як відмінна — у 59,1 % випадків, дуже добра — у 30,3 %, добра — у 10,1 %, погана — в 0,7 % випадків. Ефективність лікування за оцінкою 47,7 % пацієнтів була відмінною, 40,9 % — дуже доброю, 11,4 % — доброю, 0 % — поганою. Переносимість пацієнти оцінили як відмінну у 53 % випадків, дуже добру — у 34,9 %, добру — у 11,4 % випадках, погану — в 0,7 % випадках. Таким чином, і пацієнти, і лікарі прихильність, ефективність та переносимість оцінили як відмінну та дуже добру (рис. 4–6).

Побічні реакції

Набряки відзначалися в 14 пацієнтів (9 %), переважно мали м'який характер, що не змінювався від візиту до візиту. 6 випадків побічних реакцій у 5 пацієнтів (3,1 %) були зареєстровані в даному дослідженні. За винятком однієї алергічної реакції на препарат, інші випадки побічних реакцій проявились набряками, що в 4 випадках потребувало відміни препарату. Жодних серйозних побічних реакцій зареєстровано не було. Жоден пацієнт не помер у дослідженні.

Дискусія

163 пацієнти були включені в дане дослідження, чоловіків та жінок — 80 та 81 відповідно. 8 пацієнтів були виключені з дослідження. У 4 із них (50 %) розвинулися побічні реакції, 2 пацієнти (25 %) були втрачені в процесі дослідження, ще 2 пацієнти (25 %) відмовилися від подальшої участі в дослідженні з власних міркувань.

Середній вік пацієнтів становив $58,90 \pm 9,96$ року ($m \pm SD$). Середня тривалість АГ — $8,40 \pm 5,91$ року. Переважна більшість пацієнтів (82,7 %) не палила. Тільки 28 пацієнтів палили в середньому $12,40 \pm 5,12$ цигарки на день протягом $21,20 \pm 8,79$ року.

Середні цифри офісного САТ та ДАТ становили $172,50 \pm 16,48$ мм рт.ст. та $103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. відповідно. Середня ЧСС — $75,30 \pm 11,25$ уд/хв. Середня вага — $87,20 \pm 13,12$ кг. Найбільш часто зустрічалась така супутня патологія, як гіперхолес-

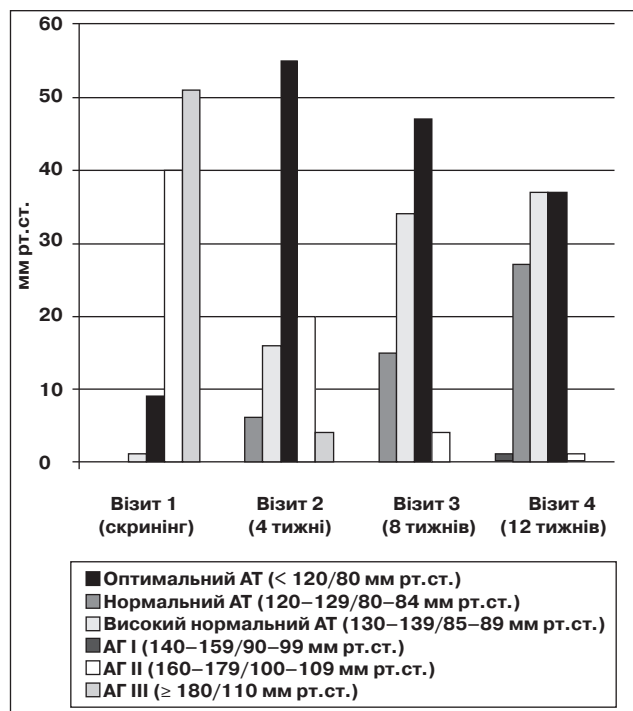


Рисунок 3. Динаміка артеріального тиску відповідно до міжнародних рекомендацій

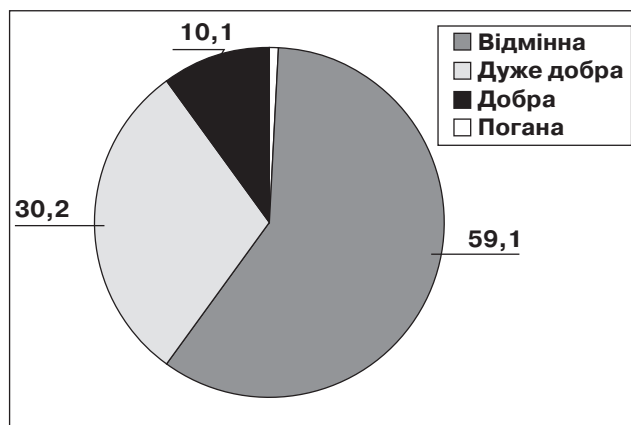


Рисунок 4. Прихильність до лікування (оцінка пацієнтів)

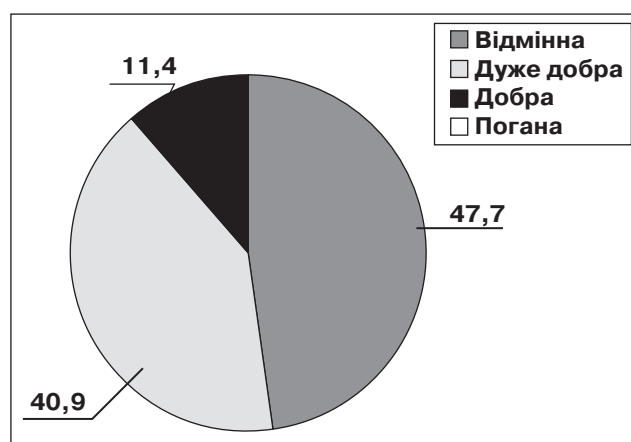


Рисунок 5. Ефективність лікування (оцінка пацієнтів)

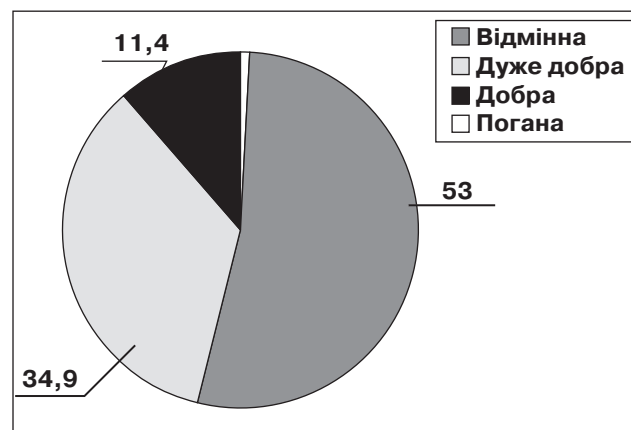


Рисунок 6. Переносимість лікування (оцінка пацієнтів)

теринемія (71,4 %), гіпертригліцеридемія (50,3 %), ішемічна хвороба серця (42,9 %) та цукровий діабет (28,2 %). Такі дані не є несподіваними в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, така патологія зазвичай її супроводжує. Більшість пацієнтів уже отримували антигіпертензивну терапію переважно інгібіторами АПФ (78 %) як монотерапію або в комбінації, діуретики застосовувались у 51,3 % випадків, бета-адреноблокатори — у 40,7 %.

Найбільш часто застосовувалася комбінація 160 мг валсартану та 5 мг амлодипіну під час усіх візитів — від 61,2 до 66,7 %. Основною причиною призначення фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану були неефективність попередньої терапії (50,6 % випадків), недосягнення цільових рівнів АТ на фоні монотерапії (34,6 %).

Артеріальний тиск достовірно знизився протягом дослідження, найбільше зниження спостерігалось в період між першим та другим візитом, тобто після першого місяця прийому препарату. Так, зниження офісного АТ відбулося з $172,50 \pm 16,48/103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. до $144,90 \pm 13,09/89,20 \pm 8,31$ мм рт.ст. під час візиту 2 та до $132,10 \pm 9,42/81,50 \pm 6,24$ мм рт.ст. у кінці дослідження ($p < 0,05$ для всіх значень). Середнє зниження АТ під час візиту 2 становило $-27,6 \pm 13,7/-15,00 \pm 10,92$ мм рт.ст., а в кінці дослідження $-40,50 \pm 15,39/-22,5 \pm 11,7$ мм рт.ст. Зміни ЧСС були недостовірними.

Спостерігалася якісна зміна кількості гіпертензивних та негіпертензивних пацієнтів відповідно до міжнародних рекомендацій [60]. Так, частка негіпертензивних пацієнтів (з оптимальним, нормальним та високим нормальним тиском) на початку дослідження становила 0,6 %, під час візиту 2 (через 4 тижні лікування) — 21,4 %, у кінці дослідження (через 12 тижнів лікування) — 65,1 %. Таким чином, нормалізація АТ після 12 тижнів лікування спостерігалась в 65,1 % пацієнтів у даному дослідженні.

Як лікарі, так і пацієнти ефективність, переносимість та прихильність до лікування оцінили переважно як відмінну та дуже добру — 85–90 %.

Набряки спостерігались менше ніж у 10 % пацієнтів (більше 80 % із них мали м'який характер). Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій. Побічні реакції спостерігались у 5 пацієнтів (у 2 із них виникла необхідність відміни препарату через набряки).

Дані нашого дослідження порівнянні з результатами інших досліджень. Так, Don Poldermans зі співавторами порівнювали ефективність та переносимість комбінації амлодипіну 5–10 мг із валсартаном 160 мг та комбінації лізиноприлу 10–20 мг із гідрохлортіазидом 12,5 мг у пацієнтів з АГ II стадії ($n = 130$) протягом 6 тижнів [52]. Зниження офісного САТ/ДАТ у групі амлодипін/валсартан становило 35,8/28,6 мм рт.ст., у групі лізиноприл/гідрохлортіазид — 31,8/27,6 мм рт.ст. Зниження ДАТ < 90 мм рт.ст. становило 79,7 та 77,3 % відповідно по групах. Досягнення цільових рівнів АТ $< 140/90$ мм рт.ст. становило 67,2 та 56,1 % відповідно в групах амлодипін/валсартан та

лізіноприл/гідрохлортіазид. Побічні реакції були зафіксовані в 40,6 % пацієнтів у групі амлодипін/валсартан та в 31,8 % у групі лізіноприл/гідрохлортіазид. Найбільш часто в групі амлодипін/валсартан зустрічалися головний біль — 10,9 % та периферичні набряки — 7,8 %. У групі лізіноприл/гідрохлортіазид частіше спостерігались діарея — 6,1 % та фарингіт — 6,1 %. У жодній групі не було зареєстровано запаморочення або колапсу. Так, периферичні набряки частіше спостерігались в групі амлодипін/валсартан порівняно з групою лізіноприл/гідрохлортіазид — 7,8 та 1,5 % відповідно, у той час як кашель зустрічався, навпаки, рідше в групі амлодипін/валсартан (1,6 %) порівняно з групою лізіноприл/гідрохлортіазид (3,0 %). Середні цифри АТ у даному дослідженні становили $> 170/112$ мм рт.ст. Тяжка гіпертензія складно контролюється та потребує багатокомпонентної терапії. У пацієнтів віком понад 65 років переважає ізольована систолічна АГ. Дане дослідження показало переваги комбінації амлодипін/валсартан у зниженні АТ порівняно з комбінацією лізіноприл/гідрохлортіазид у пацієнтів із тяжкою гіпертензією (САТ ≥ 180 мм рт.ст.) та у пацієнтів віком понад 65 років. Так, зниження АТ становило $43,0/26,1$ та $31,2/21,7$ мм рт.ст. відповідно по групах, $p < 0,002$ [4, 5, 11, 12, 52].

Важливим фактором ефективності довготривалої терапії є її переносимість у короткостроковий та довгостроковий період. У дослідженні Don Poldermans зі співавторами побічні реакції були відносно нечастими в обох групах лікування та мали переважно м'який та помірний характер [52]. Профіль безпеки, однак, не можна переносити з короткострокових результатів на довгострокові. Довготривалий ризик комбінації інгібітор АПФ/діуретик може мати потенційні метаболічні ефекти, пов'язані з використанням діуретика або кашлю на фоні інгібітора АПФ [10, 42, 45, 46]. Тому необхідно неодноразово аналізувати та зважувати ризики комбінації «антагоніст кальцію + блокатор рецепторів до АТ II» у вигляді периферичних набряків у короткострокових дослідженнях [23, 27–29].

Як відомо, прихильність пацієнтів до лікування зі збільшенням компонентів терапії пропорційно зменшується [8, 24, 56]. Застосування фіксованої комбінації покращує прихильність до лікування [2, 3, 16, 20, 21, 23, 26, 44, 65, 67, 68].

В іншому дослідженні Р. Trenkwalder зі співавторами вивчали вплив комбінації амлодипіну 10 мг з валсартаном 160 мг на зниження АТ у пацієнтів із неконтрольованою АГ на фоні комбінації раміприлом 5 мг із фелодипіном 5 мг [61]. У цьому

10-тижневому дослідженні на 133 пацієнтах досягнення цільових рівнів АТ ($< 140/90$ мм рт.ст.) на фоні застосування комбінації амлодипін 10 мг/валсартан 160 мг у пацієнтів із помірною АГ було відзначено в 63,8 % пацієнтів. Загальне зниження АТ у дослідженні становило $30,7/14,3$ мм рт.ст. У підгрупі пацієнтів віком понад 65 років зниження АТ становило $15,4/8,4$ мм рт.ст. на фоні прийому 10 мг амлодипіну та 160 мг валсартану.

У дослідженні EXTRA S. Oparil зі співавторами досліджували протягом 12 тижнів вплив інтенсивного та помірного лікування комбінацією амлодипіну/валсартану (5/320 мг, зі збільшенням до 10/320 мг у групі інтенсивного лікування, або 5/160 мг) у пацієнтів із неконтрольованою АГ на фоні монотерапії блокаторами рецепторів до АГ II (олмесартан 20 або 40 мг) [47]. Були рандомізовані 728 пацієнтів. При необхідності додавався гідрохлортіазид 12,5–25 мг. Середні цифри офісного АТ на початку дослідження в групі інтенсивного лікування становили $163,9/95,5$ мм рт.ст., у групі помірного лікування — $163,3/95,0$ мм рт.ст. Інтенсивне лікування достовірно більше знижувало цифри АТ — $29,0/14,8$ мм рт.ст. порівняно з групою помірного лікування — $25,3/12,3$ мм рт.ст. Побічні реакції спостерігались у 36,3 % випадків та в 37,6 % випадків у групах інтенсивного та помірного лікування відповідно. Периферійні набряки були частіше виражені в групі інтенсивного лікування (8,7 % випадків) порівняно з групою помірного лікування (4,5 %) [47]. Більшість периферійних набряків мали м'який характер. Запаморочення та випадки гіпотензії були зареєстровані в 5,1 та в 1,1 % випадків у групі інтенсивного лікування відповідно та в 3,9 і 0,8 % випадків у групі помірного лікування відповідно. Побічні реакції, що призвели до передчасного завершення дослідження, спостерігались у 2,4 % пацієнтів у групі інтенсивного лікування та в 5,3 % хворих у групі помірного лікування (у 2 пацієнтів через набряки в групі інтенсивного лікування, а в групі помірного лікування через запаморочення, головний біль, інфаркт міокарда, підвищення АТ та у 2 пацієнтів через периферійні набряки).

У дослідженні Shakil Aslam зі співавторами периферійні набряки на фоні застосування фіксованої комбінації амлодипіну/валсартану виникали значно рідше (5,4 %) порівняно з монотерапією амлодипіном (8,7 %, $p < 0,05$), однак частіше, ніж на фоні монотерапії валсартаном (2,1 %, $p < 0,001$) [6].

Calhoun зі співавторами [14] протягом 8 тижнів 2271 пацієнта з помірною гіпертензією лікували потрійною (амлодипін/валсартан/гідрохлортіазид

з титруванням дози до 10/320/25 мг) або подвійною терапією (амлодипін/валсартан, амлодипін/ГХТ, валсартан/ГХТ), досягнення цільових рівнів АТ відзначено в 71 % пацієнтів із потрійною терапією і у 45–54 % у пацієнтів із подвійною терапією.

У дослідженні ALLHAT тільки 27 % із 42 418 пацієнтів досягали цільового рівня АТ (< 140/90 мм рт.ст.) на фоні монотерапії. У дослідженні LIFE 90 % (9193) пацієнтів з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка потребували більше одного препарату для досягнення цільового рівня АТ [22, 60].

Таким чином, дані нашого дослідження збігаються з даними багатьох інших досліджень, це дозволяє зробити висновок про доцільність призначення фіксованої комбінованої терапії амлодипіном/валсартаном у пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня. Оскільки артеріальна гіпертензія є основною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності. Фіксована комбінована терапія покращує прихильність пацієнтів до лікування, зменшує кількість побічних реакцій у процесі лікування. Комбінована терапія рекомендована для пацієнтів, у яких неможливо досягти цільових рівнів АТ на фоні монотерапії, а також як стартової терапії у пацієнтів із помірною гіпертензією або високим серцево-судинним ризиком.

Висновки

1. Використання фіксованої комбінації амлодипіну та валсартану у вигляді препарату Експорж (5/80; 5/160; 10/160 мг) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією забезпечує достовірне зниження офісного систолічного артеріального тиску на 40,5 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску на 22,5 мм рт.ст.

2. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією в цілому по групі нормалізація артеріального тиску після 12 тижнів лікування спостерігалась у 65,1 %.

3. Терапія препаратом Експорж була безпечною та добре переносилася хворими.

Список літератури

1. Горбась І.М., Барна О.М., Сакалош В.Ю., Бакуменко М.А. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів // Ліки України. — 2010. — № 1. — С. 4-9.
2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Рубанова А.А. Защита сосудистой стенки с использованием комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы и дигидропиридинового антагониста кальция // Русский медицинский журнал. — 2010. — № 10. — С. 624-628.
3. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Возможности препарата Экспорж и его комбинации с флувастатином в

улучшении сосудистой эластичности у пациентов с артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // Consilium Medicum. — 2009. — Т. 11, № 5.

4. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2008. — Vol. 10. — P. 185-194.

5. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). — 2008 Mar. — Vol. 10(3). — P. 185-194.

6. Aslam S. Fixed-dose combination therapy in hypertension: focus on fixed-dose combination of amlodipine and valsartan (Exforge®) // Clin. Medicine: Therapeutics. — 2009. — Vol. 1. — P. 1521-1529.

7. Asmar R., Gosse P., Quere S. et al. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine // Blood Press. Monit. — 2011 Apr. — Vol. 16(2). — P. 80-86.

8. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis // Am. J. Med. — 2007. — Vol. 120. — P. 713-719.

9. Barrios V., Brommer P., Haag U. et al. Olmesartan medoxomil plus amlodipine increases efficacy in patients with moderate-to-severe hypertension after monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study // Clin. Drug Investig. — 2009. — Vol. 29. — P. 427-439.

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

11. Boutouyrie P., Achouba A., Laurent S. EXPLOR Investigator Group. The single-pill combination of valsartan-amlodipine decreases central systolic blood pressure more effectively than atenolol-amlodipine in 393 hypertensives: The EXPLOR Study // J. of Hyper. — 2009. — Vol. 27 (suppl. 4). — P. 326.

12. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S., for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination. The EXPLOR Study // Hypertension. — 2010, Apr 19 [Epub ahead of print].

13. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al., for the ARIC Study Group. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Stroke. — 1995. — Vol. 26. — P. 386-391.

14. Calhoun 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. Presented at American Society of Hypertension, 24th Annual Scientific Meeting and Exposition. — May 6–9, 2009, San Francisco, CA.

15. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang Y.T. et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 32-39.
16. Chaplin S., McInnes G. Exforge: ARB/CCB combination for better hypertension control // *Prescriber*. — 2007 Dec. — P. 44-47.
17. Cheung B.M., Ong K.L., Man Y.B. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension: United States National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2002 // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2006 Feb. — Vol. 8(2). — P. 93-98.
18. Chobanian A., Barkis G., Black H. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 42. — P. 1206-1252.
19. Chobanian A.V. Shattuck Lecture. The hypertension paradox: more uncontrolled disease despite improved therapy // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 878-887.
20. Chrysant S.G., Melino M., Karki S. et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study // *Clin. Ther.* — 2008. — Vol. 30. — P. 587-604.
21. Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice // *Hypertension*. — 2011 Oct. — Vol. 58(4). — P. 566-572.
22. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A. et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. — 2002 Nov-Dec. — Vol. 4(6). — P. 393-404.
23. 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, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — Vol. 2. — P. 294-302.
24. Elliot W.J. Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment? // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 278-285.
25. Ezzati M., Lopez A.D., Rodgers A. et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease // *The Lancet*. — 2002. — Vol. 360. — P. 1347-1360.
26. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study // *J. Hum. Hypertens.* — 2009. — Vol. 23. — P. 479-489.
27. Fogari R. et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients // *J. Hum. Hypertens.* — 2007. — Vol. 21. — P. 220-224.
28. Fujiwara Y., Shiraya S., Miyake T. et al. Inhibition of experimental abdominal aortic aneurysm in a rat model by the angiotensin receptor blocker valsartan // *Int. J. Mol. Med.* — 2008 Dec. — Vol. 22(6). — P. 703-708.
29. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. — 1998, Jun 13. — Vol. 351(9118). — P. 1755-1762.
30. Hassanein A., Desai A., Verma A. et al. EXCEED: Exforge-intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction: study rationale, design, and participant characteristics // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* — 2009 Dec. — Vol. 3(6). — P. 429-39.
31. Ichihara A., Kaneshiro Y., Sakoda M. et al. Add-on amlodipine improves arterial function and structure in hypertensive patients treated with an angiotensin receptor blocker // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 49(3). — P. 161-166.
32. Jamerson K. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2417-2428.
33. Jamerson K.A., on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension // *American College of Cardiology scientific sessions*. — March 31, 2008, Chicago, IL.
34. John M., Flack J. Epidemiology and unmet needs in hypertension // *Manag. Care Pharm.* — 2007. — Vol. 13 (8, suppl. B). — P. 2-8.
35. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*. — 2004, Jun 19. — Vol. 363(9426). — P. 2022-2031.
36. Kostis J.B. Antihypertensive Therapy With CCB/ARB Combination in Older Individuals: Focus on Amlodipine/Valsartan Combination // *Am. J. Ther.* — 2010, Mar-Apr. — Vol. 17(2). — P. 188-196.
37. Krzesinski J.M., Cohen E.P. Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact // *Core Evid.* — 2010, Jun 15. — Vol. 4. — P. 1-11.
38. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2001, Sep 20. — Vol. 345(12). — P. 851-860.
39. Mackenzie I.S., McEniery C.M., Dhakam Z. et al. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 409-413.
40. Manze M., Rose A.J., Orner M.B. et al. Understanding Racial Disparities in Treatment Intensification for Hypertension Management // *J. Gen. Intern. Med.* — 2010 Apr. — Vol. 25(8). — P. 819-825.
41. Marma A.K., Lloyd-Jones D.M. Systematic examination of the updated Framingham heart study general cardiovascular risk profile // *Circulation*. — 2009. — Vol. 120. — P. 384-390.
42. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M.F. et al. Differential Effects Between a Calcium Channel Blocker and a Diuretic When Used in Combination With Angiotensin II Receptor Blocker on Central Aortic Pressure in Hypertensive Patients // *Hypertension*. — 2009. — Vol. 54. — P. 716-723.

43. Messerli F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy // *Curr. Cardiol. Rep.* — 2002. — Vol. 4. — P. 479-482.
44. Mochizuki S. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369. — P. 1431-1439.
45. Ogedegbe G. Barriers to optimal hypertension control // *J. of Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2008. — Vol. 10. — P. 644.
46. Ong K.L., Cheung B.M.Y., Man Y.B. et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999–2004 // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49. — P. 69-75.
47. Oparil S., Giles T., Ofili E.O. et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy // *J. of Hyper.* — 2011. — Vol. 29. — P. 161-170.
48. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N. Engl. J. Med.* — 2005, Aug 4. — Vol. 353(5). — P. 487-497.
49. Palmieri V., Russo C., Bella J.N. Treatment of isolated left ventricular diastolic dysfunction in hypertension: reaching blood pressure target matters // *Hypertension.* — 2010 Feb. — Vol. 55(2). — P. 224-225.
50. Payne K.A., Esmonde-White S. Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence? // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2000 Dec. — Vol. 2(6). — P. 515-524.
51. Philipp T. et al. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension // *Clin. Therapeut.* — 2007. — Vol. 29. — P. 563-580.
52. Polderman D., Glazer R., Karagiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // *Clin. Therap.* — 2007. — Vol. 29, № 2. — P. 279-289.
53. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1903-1913.
54. Schrader J., Salvetti A., Calvo C. et al. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg // *Int. J. Clin. Pract.* — 2009. — Vol. 63. — P. 217-225.
55. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlof B. et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure // *Eur. Heart J.* — 2008 Feb. — Vol. 29(4). — P. 499-508.
56. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // *Drugs.* — 2002. — Vol. 62(3). — P. 443-462.
57. Smith T.R., Philipp T., Vaisse B. et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* — 2007. — Vol. 9. — P. 355-364.
58. Solomon S.D., Verma A., Desai A. et al. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction // *Hypertension.* — 2010 Feb. — Vol. 55(2). — P. 241-248.
59. The European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension [published corrections appear in *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 2203-2204 and *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22. — P. 435] // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011-1053.
60. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC) 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105-1187.
61. Trenkwalder P., Schaetzl R., Borbas E. et al. Combination of amlodipine 10 mg and valsartan 160 mg lowers blood pressure in patients with hypertension not controlled by an ACE inhibitor/CCB combination // *Blood Pressure.* — 2008. — Vol. 17. — P. 13-21.
62. United States Renal Data System (USRDS). Excerpts from the USRDS 2006 Annual Data Report // *Am. J. Kid. Dis.* — 2007. — Vol. 49 (Suppl. 1). — S1-S296.
63. Volpe M., Brommer P., Haag U. et al. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study // *Clin. Drug Investig.* — 2009. — Vol. 29. — P. 11-25.
64. Volpe M., Miele C., Haag U. Efficacy and safety of a stepped-care regimen using olmesartan medoxomil, amlodipine and hydrochlorothiazide in patients with moderate-to-severe hypertension: an open-label, long-term study // *Clin. Drug Invest.* — 2009. — Vol. 29. — P. 381-391.
65. Waeber B., Ruilope L.M. Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5(1). — P. 165-174.
66. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // *Lancet.* — 2004, Jun 19. — Vol. 363(9426). — P. 2049-2051.
67. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113(9). — P. 1213-1225.
68. Wright J.T. Jr et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril // *JAMA.* — 2005. — Vol. 293. — P. 1595-1608.

Отримано 14.01.12 □

Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Багрий А.Э., Визир В.А.
от имени группы участников
ННЦ «Институт кардиологии имени академика
Н.Д. Стражеско», г. Киев

Sirenko Yu.M., Rekovets O.L., Bagriy A.E., Vizyr V.A.
on behalf of group of investigators
NSC «Institute of Cardiology named after
academician M.D. Strazhesko», Kyiv, Ukraine

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА
И АМЛОДИПИНА (ПРЕПАРАТА ЭКСФОРЖ)
У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(результаты многоцентрового исследования)**

**ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY IF FIXED
COMBINATION OF VALSARTAN
AND AMLODIPINE (EXFORGE)
IN HYPERTENSIVE PATIENTS
(Results of Multicenter Study)**

Резюме. Объект исследования. В данное исследование было включено 163 пациента — 82 мужчины и 81 женщина. 8 пациентов выбыли из исследования. У 4 из них (50 %) развились побочные реакции, 2 пациента (25 %) были потеряны в процессе исследования, еще 2 пациента (25 %) отказались от дальнейшего участия в исследовании по своим соображениям.

В период скрининга проводилось определение соответствия пациента критериям включения по данным анамнеза, результатам объективного обследования, с учетом возраста пациента, пола, привычек (таких как курение), массы, установленного диагноза и сопутствующей патологии. В период лечения назначали Эксфорж — 1 таблетка 1 раз в сутки в течение 3 месяцев. На первом, втором и третьем месяцах лечения измеряли АД, ЧСС, оценивали отеки, регистрировали побочные эффекты.

Средний возраст пациентов составлял $58,90 \pm 9,96$ года ($m \pm SD$). Средняя длительность АГ — $8,40 \pm 5,91$ года. Большинство пациентов (82,7 %) не курили. Только 28 пациентов курили в среднем $12,40 \pm 5,12$ сигареты в день на протяжении $21,20 \pm 8,79$ года.

Результаты. Средние цифры офисного САД и ДАД составляли $172,50 \pm 16,48$ мм рт.ст. и $103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. соответственно. Средняя ЧСС — $75,30 \pm 11,25$ уд/мин. Средняя масса тела — $87,20 \pm 13,12$ кг.

Чаще всего использовали комбинацию 160 мг валсартана и 5 мг амлодипина во время всех визитов — от 61,2 до 66,7 %. Основные причины назначения фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в 50,6 % случаев — неэффективность предыдущей терапии и недостижение целевых уровней АД на фоне монотерапии у 34,6 % пациентов.

Артериальное давление достоверно снизилось в процессе исследования, наибольшее снижение наблюдалось в период между первым и вторым визитом, т.е. после первого месяца приема препарата. Так, офисное АД снизилось с $172,50 \pm 16,48/103,90 \pm 12,00$ мм рт.ст. до $144,90 \pm 13,09/89,20 \pm 8,31$ мм рт.ст. во время визита 2 и до $132,10 \pm 9,42/81,50 \pm 6,24$ мм рт.ст. в конце исследования ($p < 0,05$ для всех значений). Среднее снижение АД во время визита 2 составляло $-27,6 \pm 13,7/-15,00 \pm 10,92$ мм рт.ст., а в конце исследования — $-40,50 \pm 15,39/-22,50 \pm 11,70$ мм рт.ст. Изменения ЧСС были недостоверными.

Врачи и пациенты оценили эффективность, переносимость и приверженность к лечению в основном как отличную и очень хорошую — 85 и 90 % соответственно.

Отеки (более чем 80 % из них имели мягкий характер) наблюдались менее чем у 10 % пациентов. Не было выявлено ни одной серьезной побочной реакции. Побочные реакции наблюдались у 5 пациентов (у 2 из них возникла необходимость отмены препарата вследствие отеков).

Вывод. Использование фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в виде препарата Эксфорж (5/80; 5/160; 10/160 мг) у пациентов с артериальной гипертензией обеспечивает достоверное снижение офисного систолического артериального давления на 40,5 мм рт.ст. и диастолического давления на 22,5 мм рт.ст.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, валсартан, амлодипин, переносимость.

Summary. Aim of study. 163 patients — 82 males and 81 males — were enrolled in this study. 8 patients dropped out of the study. 4 of them (50 %) had adverse events, 2 patients (25 %) were lost to follow-up, and 2 patients (25 %) withdrew from the study on their own reasons.

During the screening period there was carried out the patients' inclusion criteria verification taking into account anamnesis, physical examination results, age of patient, sex, habits (such as smoking), body mass, established diagnosis and concomitant pathology. In the treatment period there was administered Exforge — 1 tablet once daily for 3 months. On first, second and third months of treatment blood pressure, heart rate were assessed, edemas were detected, adverse events were registered.

Mean age of patients was 58.90 ± 9.96 year ($m \pm SD$). Mean hypertension time — 8.40 ± 5.91 year. Most patients (82.7 %) didn't smoke. Only 28 patients smoked average 12.40 ± 5.12 cigarettes a day during 21.20 ± 8.79 year.

Results. Mean office systolic and diastolic blood pressure was 172.50 ± 16.48 mmHg and 103.90 ± 12.00 mmHg respectively. Mean heart rate — 75.30 ± 11.25 bpm. Mean body mass — 87.20 ± 13.12 kg.

More often there was used combination of valsartan 160 mg and amlodipine 5 mg at all visits — from 61.2 to 66.7 %. Main reasons of fixed combination of amlodipine and valsartan administration in 50.6 % of cases — failure of previous therapy and target blood pressure non-achievement following monotherapy in 34.6 % of patients.

Blood pressure significantly reduced during the study, the highest decrease was observed between first and second visits, notably after first month of treatment. Thus office blood pressure reduced $172.50 \pm 16.48/103.90 \pm 12.00$ mmHg to $144.90 \pm 13.09/89.20 \pm 8.31$ mmHg at visit 2 and to $132.10 \pm 9.42/81.50 \pm 6.24$ mmHg in the end of the study ($p < 0.05$ for all readings). Mean blood pressure reduction at visit 2 was $-27.6 \pm 13.7/-15.00 \pm 10.92$ mmHg, and in the end of the study — $-40.50 \pm 15.39/-22.50 \pm 11.70$ mmHg. Heart rate changes were unreliable.

Doctors and patients assessed the efficacy, tolerance and compliance generally as excellent and very good — 85 и 90 % respectively.

Edemas (more than 80 % of them were mild) were observed in less than 10 % of patients. There was not detected any serious adverse event. Adverse events were detected in 5 patients (in 2 of them the treatment was discontinued due to edemas).

Conclusion. Administration of fixed combination of amlodipine and valsartan in the form of Exforge (5/80; 5/160; 10/160mg) in hypertensive patients promotes significantly reduction of office systolic blood pressure by 40.5 mmHg and diastolic blood pressure by 22.5 mmHg.

Key words: hypertension, valsartan, amlodipine, tolerance.