

О.Д.ОСТРОУМОВА, д.м.н., профессор, М.Л.МАКСИМОВ, к.м.н., доцент,
МГМСУ, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ:

ПЕРВАЯ ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ КО-ЭКСФОРЖ

В статье представлены современные воззрения о месте комбинированной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертонии. Показаны преимущества фиксированных комбинаций. Приведены рациональные комбинации трех антигипертензивных препаратов. Продемонстрированы результаты исследований, свидетельствующие о повышении эффективности антигипертензивной терапии при присоединении третьего антигипертензивного лекарственного средства. Рассмотрены антигипертензивная эффективность и безопасность применения комбинации валсартана/амлодипина/гидрохлоротиазида — препарата Ко-Эксфорж, а также клинические ситуации, при которых он назначается.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации

Основной задачей антигипертензивной терапии является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение прогноза — снижение смертности и защита органов-мишеней (сердца, мозга, почек) [1]. Согласно данным крупных клинических исследований, для решения данной задачи большинству пациентов с артериальной гипертонией (АГ) требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [2].

Современные подходы к лечению АГ значительно расширили показания к комбинированной терапии. Так, именно с комбинированной терапии рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, у больных со II—III степенью АГ и даже с I степенью АГ при наличии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При этом преимущественно применяются фиксированные комбинации, содержащие в одной таблетке два (или более) антигипертензивных препарата (АГП) [1].

Комбинированная терапия обладает рядом преимуществ:

- усиливает антигипертензивный эффект за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшает частоту возникновения побочных эффектов за счет их взаимной нейтрализации и меньших доз комбинируемых АГП;

- обеспечивает наиболее эффективную органопroteкцию;
- снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений [3—5].

Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия предполагает прием как минимум двух лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Таким образом, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: они должны оказывать взаимодополняющее действие, иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели (что особенно важно для фиксированных комбинаций), а при их совместном применении должно происходить улучшение результата. Комбинации антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [6]. Всеми преимуществами комбинированной терапии обладают

только рациональные комбинации АГП.

Для комбинированной терапии АГ можно использовать как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов. Однако предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два (и более) препарата в одной таблетке [1]. Отказаться от назначения фиксированной комбинации АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, т.к. фиксированная комбинация АГП [1]:

- всегда рациональна;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;

■ Современные подходы к лечению артериальной гипертонии значительно расширили показания к комбинированной терапии.

- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшает риск развития сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, существенно повышая приверженность пациентов лечению.

Назначение фиксированной комбинации двух АГП может быть первым шагом лечения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или следовать сразу за монотерапией [1].

Вопрос комбинирования трех препаратов и более еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию АГП. Таким образом, в данных комбинациях АГП объединены только в теории. Однако у многих пациентов, в т.ч. у больных с рефрактерной АГ, только с помощью трех- и более компонентной антигипертензивной терапией можно достичь целевого уровня АД [1, 5].

К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) + β -адреноблокатор;
- блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) + дигидропиридиновый АК + β -адреноблокатор;
- ИАПФ + АК + диуретик;
- БРА + АК + диуретик;
- ИАПФ + диуретик + β -адреноблокатор;
- БРА + диуретик + β -адреноблокатор;
- дигидропиридиновый АК + диуретик + β -адреноблокатор [1].

■ Всеми преимуществами комбинированной терапии обладают только рациональные комбинации антигипертензивных препаратов.

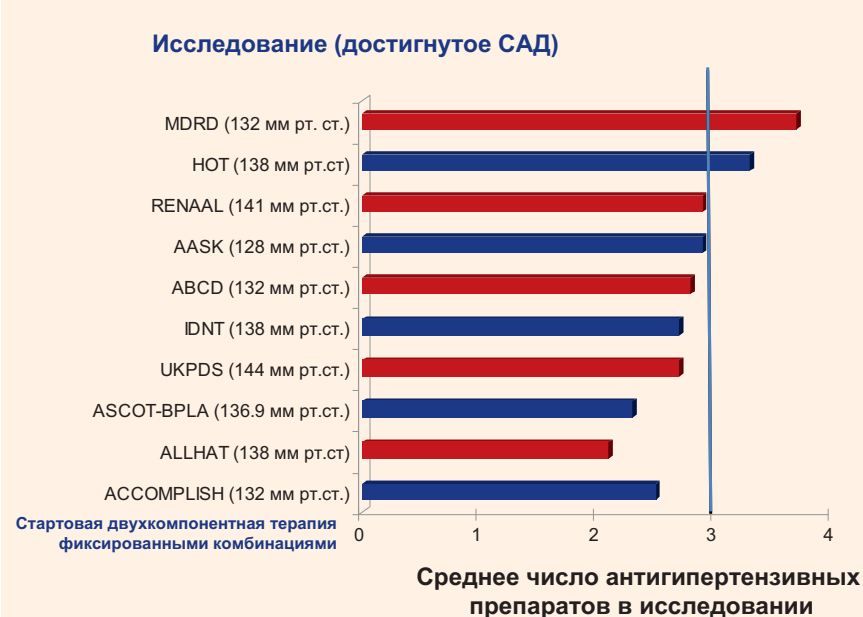
Следует отметить, что впервые в мире рациональные комбинации из трех АГП были прописаны в 2008 г. в третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [7], а в соответствующем документе европейского общества по АГ они появились лишь в 2009 г. [8]. В этом документе говорится, что «не менее чем у 15–20% пациентов с АГ контроль АД не может быть достигнут назначением комбинации двух препаратов» [8]. Таким образом, не менее 15–20% больных АГ нуждаются в назначении трех и более АГП. В случае необходимости назначения трех препаратов наиболее рациональной является комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА или ИАПФ), антагониста кальция и диуретика [8].

Даже если мы обратимся к данным клинических исследований, а не реальной практики, то обнаружим, что для достижения контроля систолического АД менее 140 мм рт.ст. большинству пациентов потребовалось назначение трех и более АГП (рис. 1) [9–12]. Следует подчеркнуть, что при наличии сопутствующей патологии (например, заболевания почек, сахарного диабета) потребность в количестве препаратов возрастает.

Представляет особый интерес исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension — предотвращение сердечно-сосудистых событий при применении комбинированной терапии у пациентов с систолической гипертензией), в котором приняли участие более 11 000 больных. В данном исследовании сравнивали эффективность и безопасность

лечения двумя фиксированными комбинациями: блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) + диуретика гидрохлоротиазида (ГХТЗ) с комбинацией блокатора РААС и АК амлодипина [12]. Исследование ACCOMPLISH стало первым проспективным рандомизированным исследованием с изучением жестких конечных точек, в котором была проанализирована эффективность двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Исследуемая популяция состояла из пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска ≥ 60 лет и систолическим АД ≥ 160 мм рт.ст. либо получающих антигипертензивную терапию, с признаками поражения сердечно-сосудистой системы, почек или других органов-мишеней. В исследовании также участвовали пациенты в возрасте от 55 до 59 лет с систолическим АД ≥ 160 мм рт.ст. и наличием двух и более признаков поражения сердечно-

Рисунок 1. Для достижения целевого АД обычно необходима комбинированная терапия



сосудистой системы, почек или других органов-мишеней. В исследование было включено примерно поровну мужчин и женщин (около 60% — мужчины, 40% — женщины), 2/3 больных были в возрасте 65 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что около 60% пациентов, участвовавших в исследовании, страдали сахарным диабетом, 50% имели ожирение, 23% — инфаркт миокарда в анамнезе, 13% — инсульт и около 36% перенесли ранее процедуру реваскуляризации коронарных артерий. Исходное АД составило 145/80 мм рт.ст. Большинство пациентов (97%) уже получали антигипертензивную терапию, а 75% — терапию свободными комбинациями двух и более препаратов. Таким образом, состав участников исследования ACCOMPLISH соответствовал реальной клинической практике, в т.ч. и российской. Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев от начала исследования и далее с промежутками в полгода в течение 3—5 лет.

■ В случае необходимости назначения трех препаратов наиболее рациональной является комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА или ИАПФ), антагониста кальция и диуретика [8].

По завершении исследования ACCOMPLISH был отмечен отличный контроль АД при применении обеих фиксированных комбинаций препаратов с численным преимуществом в группе блокатор РААС/амлодипин: 75% пациентов достигли целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст. по сравнению с 72% в группе блокатор РААС/ГХТЗ [12]. Среднее АД после завершения титрования доз препаратов составило 131,6/73,3 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/амлодипин и 132,5/74,4 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/ГХТЗ. Однако почти без внимания

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики пациентов в исследовании ЭКСТРА-2

Возраст, лет — 55,7 ± 10,1 (24—84)
Масса тела, кг — 85,6 ± 13,6 (46—154)
Факторы риска и сопутствующие заболевания
Гиперхолестеринемия — 2 027 (71,8%)
Ишемическая болезнь сердца — 1 093 (38,7%)
Сердечная недостаточность — 558 (19,8%)
Курение — 702 (24,9%)
Сахарный диабет — 532 (18,8%)
Заболевания легких — 348 (12,3%)
Гиперурикемия — 273 (9,7%)
Другие — 440 (15,6%)

остался тот факт, что уже через год после начала наблюдения 32,3% пациентов (т.е. практически каждый третий) в обеих группах сравнения получали дополнительные антигипертензивные препараты (β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы, клонидин и петлевые диуретики) в дополнение к исследуемой терапии [12].

Еще одно исследование, имеющее совершенно особое значение, — это российское наблюдательное исследование ЭКСТРА-2 (эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики). Его значимость обусловлена тем, что оно выполнено в условиях реальной поликлинической практики в России с участием 491 врача [13]. Всего в исследовании были включены 2 824 пациента с АГ в возрасте 24—84 лет (средний возраст составил 55,7 ± 10,1 года). На момент назначения им фиксированной комбинации валсартана и амлодипина уровень АД у них был 160/100 мм рт.ст. и более, а средний уровень АД составлял 167,5 ± 16,2/100,1 ± 9,2. Пациентам был назначен препарат Эксфорж («Новартис Фарма») в дозе 5/80, 5/160 и 10/160 мг вместо предшествующей антигипертензивной терапии или в качестве впервые назначенного препарата [13].

Около 40% больных имели сопутствующую ИБС, 20% — ХСН и/или сахарный диабет. Подробная характеристика больных представлена в *таблице 1*.

На момент включения в исследование большинство пациентов (89,7%) уже получали антигипертензивную терапию (69% — ИАПФ, 49% — диуретики, 43% — β-адреноблокаторы, 33% — АК и 10% — БРА) [13]. Таким образом, состав больных в исследовании ЭКСТРА-2, так же как и в исследовании ACCOMPLISH, соответствовал реальной российской клинической практике.

В ходе исследования были получены следующие результаты. У пациентов с исходной 1-й степенью повышения АД (140—159/90-99 мм рт.ст.) через 12

Рисунок 2. Среднее снижение АД при применении Эксфоржа и его комбинации с гидрохлоротиазидом в условиях российской клинической практики (исследование ЭКСТРА-2)



недель лечения препаратом Эксфорж оно составило 25,3/15,9 мм рт.ст., у больных с исходным уровнем повышения АД, соответствующим 2-й степени АГ (160—179/90—99 мм рт.ст.), среднее снижение АД было 36,8/19,2 мм рт.ст., с 3-й степенью (180/110 мм рт.ст. и выше) — 55,9/23,9 мм рт.ст. У пациентов с систолическим АД (САД) ≥ 190 мм рт.ст. снижение САД достигало 65,7/26,2 мм рт.ст., а у пациентов с уровнем САД ≥ 200 мм рт.ст. — 74,2/28,5 мм рт.ст. У больных с изолированной систолической АГ уровень САД снизился на 31,6 мм рт.ст., а уровень диастолического АД — всего на 5,8 мм рт.ст., что крайне важно [13].

Однако 20,4% пациентов в исследовании ЭКСТРА-2 получали β -адреноблокаторы и 13,2% — диуретики в качестве сопутствующей терапии [13]. Авторы провели дополнительный анализ антигипертензивной эффективности Эксфоржа у 95 пациентов, которым в течение исследования врач дополнительно назначал диуретик гидрохлоротиазид (рис. 2). Исходный уровень АД у них составил 176,0/102,7 мм рт.ст., и АД достоверно снизилось на 45,1/22,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$) в течение 12 недель лечения (для сравнения: в группе Эксфоржа — 39/20 мм рт.ст. соответственно). При этом целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли 85,3% пациентов [13].

Ранее уже сообщалось об увеличении антигипертензивной эффективности комбинации блокатора РААС с АК при добавлении к ним ГХТЗ [14]. В открытом многоцентровом исследовании оценивали антигипертензивную эффективность применения тройной комбинации амлодипин/валсартан/ГХТЗ у пациентов со 2-й степенью АГ, у которых контроль АД не был достигнут при применении комбинации препаратов амлодипин/валсартан 10/160 мг.

Пациентам с неконтролируемой АГ (ДАД ≥ 90 мм рт.ст. и/или САД ≥ 140 мм рт.ст.) после 8 недель лечения комбинацией двух препаратов (амлодипин/валсартан 10/160 мг) в схему терапии добавляли ГХТЗ 12,5 мг в течение 4 недель. На рисунке 3 показано, что добавление ГХТЗ 12,5 мг к комбинации амлодипин/валсартан приводит к дополнительному снижению АД на 10,8 мм рт.ст. На 8-й неделе лечения был достигнут уровень САД 149 мм рт.ст. при применении комбинации амлодипин/валсартан

■ Лечение рекомендуется начинать с комбинированной терапии, минуя стадию монотерапии, у больных со II–III степенью АГ и даже с I степенью АГ при наличии высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

цебо пациенты были рандомизированы в 4 группы активной терапии (рис. 4) [15]:

- 1) комбинация ГХТЗ 12,5/5 мг с последующим удвоением дозы на 3-й неделе терапии;
- 2) комбинация валсартан/ГХТЗ 160/12,5 с последующим удвоением дозы на 3-й неделе терапии;

10/160 мг. После добавления ГХТЗ 12,5 мг отмечалось дополнительное снижение САД до уровня 138 мм рт.ст., т.е. ниже целевого уровня для САД (менее 140 мм рт.ст.) ($p < 0,0001$) [14].

В другом исследовании после одиночного слепого отмывочного периода пла-

Рисунок 3. Добавление ГХТЗ к комбинации амлодипин/валсартан приводит к дополнительному снижению АД на 11 мм рт.ст.

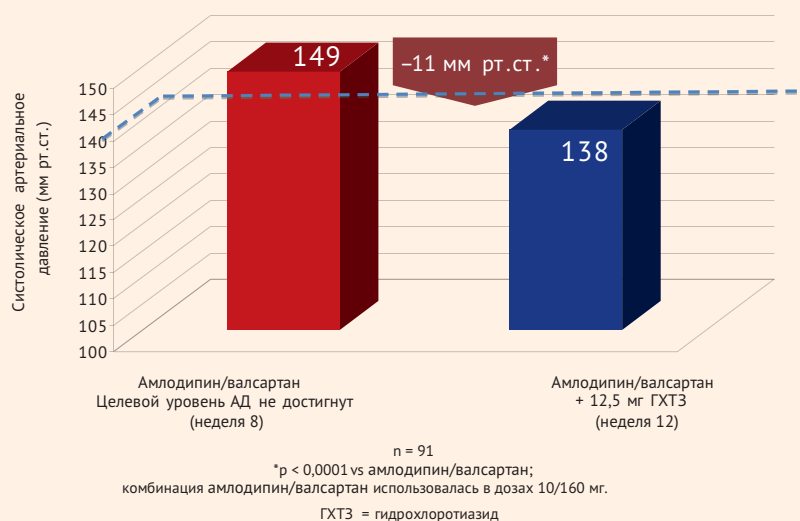


Рисунок 4. Ко-Эксфорж (амлодипин/валсартан/ГХТЗ): дизайн исследования



3) комбинация амлодипин/валсартан 10/160 с последующим удвоением дозы на 3-й неделе терапии;

4) комбинация валсартан/ГХТЗ 160/12,5 в течение 1 недели с последующим добавлением амлодипина 5 мг. На 3-й неделе дозы препаратов были удвоены.

Авторы оценивали превосходство, оказываемое применением комбинации трех препаратов по сравнению с комбинированной схемой терапии из двух препаратов, и их влияние на среднее САД или среднее ДАД. Анализ полученных данных показал, что комбинация трех препаратов (амлодипин/валсартан/ГХТЗ) достоверно ($p < 0,0001$) превосходила по антигипертензивной эффективности комбинацию любых двух препаратов, обеспечивая снижение САД на 40 мм рт.ст. (рис. 5).

Безусловно, в значительном снижении уровня АД особенно нуждаются пациенты с исходными цифрами, соответ-

■ Вопрос комбинирования трех препаратов и более недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную комбинацию АГП.

ствующими 3-й степени, — 180/110 мм рт.ст. и более. В данном исследовании тройная комбинация амлодипин/валсартан/ГХТЗ была более эффективна, обеспечивая снижение САД на 50 мм рт.ст. ($p = 0,0019$) у пациентов с 3-й степенью АГ, по сравнению с двойной

комбинацией (рис. 6) [15].

При этом крайне важно отсутствие различий в частоте возникновения побочных эффектов в различных группах терапии (табл. 2). Наиболее частыми нежелательными явлениями были периферические отеки, головная боль и головокружение [15]. Гипотензия отмечена только у 1,5% пациентов [15].

В этом году в России появилась первая тройная фиксированная комбинация АГП — препарат Ко-Эксфорж, содержащий валсартан + амлодипин + ГХТЗ. Существует два варианта сочетания доз, отличающиеся по содержанию амлодипина

(5 или 10 мг). Валсартан содержится в обоих вариантах в дозе 160 мг, а ГХТЗ — 12,5 мг. Препарат выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и содержит амлодипин (в форме безилата) + валсартан + ГХТЗ в дозе 5/160/12,5 мг и 10/160/12,5 мг.

Ко-Эксфорж назначают при лечении АГ II и III степени (АД 160/100 мм рт.ст. и выше). Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Ко-Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан/ГХТЗ в дозе 5/160/12,5 мг или 10/160/12,5 мг. Противопоказаниями к назначению являются повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфонамида, производным дигидропиридина и другим вспомогательным компонентам препарата; беременность и период грудного вскармливания; выраженные нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), анурия; рефрактерные к адекватной терапии гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия с клиническими проявлениями; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Назначение Ко-Эксфоржа в первую очередь показано пациентам, не достигшим контроля АД (т.е. АД более 140/90 мм рт.ст.) на любой двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также получающим трехкомпонентную схему

Рисунок 5. Ко-Эксфорж снижает САД достоверно лучше, чем комбинации из двух препаратов

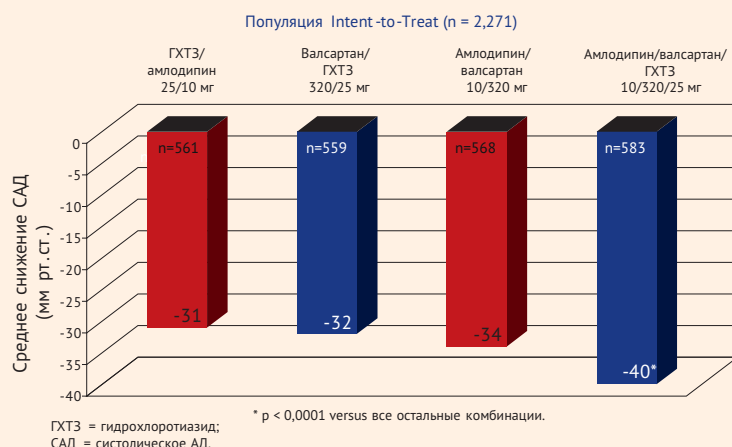
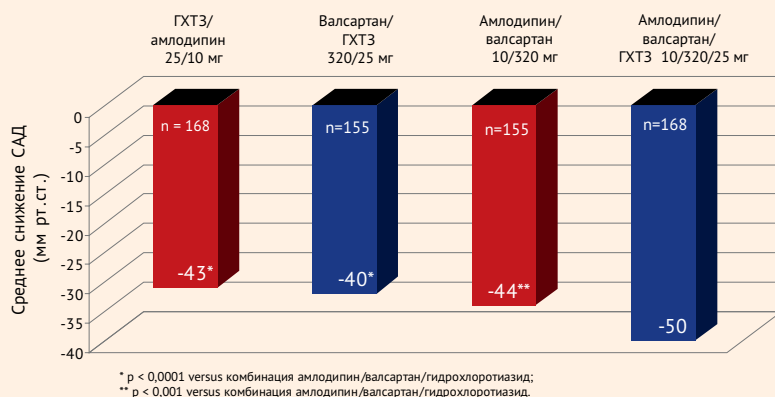


Рисунок 6. Комбинация из трех препаратов более эффективна у пациентов с АГ 3 степени по сравнению с двухкомпонентной терапией†



† Определяется как САД ≥ 180 мм рт.ст. исходно

Таблица 2. Ко-Эксфорж хорошо переносится: одинаковое количество нежелательных явлений по сравнению с двухкомпонентной терапией

НЯ, %	Амлодипин/ валсартан/ГХТЗ	Валсартан/ ГХТЗ	Амлодипин/ валсартан	ГХТЗ/ амлодипин
ВСЕ	45,2	45,3	44,9	48,3
Головокружение	7,7	7,0	2,3	3,9
Периферические отеки	4,5	0,9	8,5	8,9
Головная боль	4,3	5,4	4,9	7,0
Диспепсия	2,2	0,9	1,1	0,4
Слабость	2,2	2,7	2,1	1,4
Спазм мышц	2,2	1,3	1,2	0,9
Боль в спине	2,1	2,3	0,9	2,1
Назофарингит	2,1	2,3	2,3	2,1
Тошнота	2,1	1,3	1,8	2,1
СНЯ	0,9	1,3	0,7	

НЯ – нежелательное явление,

СНЯ – серьезное нежелательное явление.

Встречались НЯ, характерные для данной популяции и классов препаратов.

Большинство – легкие и кратковременные, без токсических явлений со стороны органов-мишеней.

(все три препарата по отдельности) или какую-либо фиксированную (антигипертензивный препарат плюс третий препарат) без β-адреноблокаторов.

Таким образом, появление Ко-Эксфоржа в реальной клинической практике является знаковым событием в российской гипертензиологии. Данный препарат представляет собой первую тройную фиксированную комбинацию АГП, отвечающую всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам. Его высокая антигипертензивная эффективность, безопасность и удобство применения, безусловно, расширяют возможности в лечении АГ, позволяют снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и уровень смертности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Журнал «Системные гипертензии», 2010; 3: 5–26.
2. Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. — С. 655–677.
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S. 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. Lancet 1998; 351: 1755–62.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Колос И.П. Первые результаты российской программы «Стратегия» у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления. Cons. med. 2007; 9(5): 5–10.
5. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). «Системные гипертензии», 2004; 2: 18–23.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. «Системные гипертензии», 2010; 2: 6–10.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (третий пересмотр)//Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». 2008; 7 (6): С. 3–32.
8. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121–58.
9. Bakris et al. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004;116(5A):30S–8.
10. Dahlöf et al. 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-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
11. Jamerson et al. Blood Press 2007;16:80–6.
12. Jamerson et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417–28.
13. Ю.А.Карпов, И.Е.Чазова, А.В.Вигдорчик 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; №10: С. 14–21.
14. Braun et al. Triple combination of valsartan, amlodipine and HCTZ provides effective reduction of blood pressure in patients with hypertension not controlled by dual therapy with amlodipine plus valsartan or valsartan plus HCTZ. Journal of Hypertension 2009, Vol 27, Suppl. 4, Abstracts, S273.
15. Calhoun et al. Triple antihypertensive therapy With amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide. A randomized clinical trial. Hypertension 2009;54:32–39.