

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

Современные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на пациентов различного кардиоваскулярного риска

Обзор посвящен обсуждению базовых принципов комбинированной антигипертензивной терапии и особенностям ее проведения у пациентов с различными коморбидными состояниями. Рассмотрены отдельные аспекты выбора наиболее эффективной двойной и тройной фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. Приведены результаты наиболее важных рандомизированных клинических исследований, посвященных комбинированной терапии артериальной гипертензии. Обсуждается роль и место тройной терапии на основе валсартана в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими кардиоваскулярными и метаболическими заболеваниями.

Ключевые слова: кардиоваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, кардиоваскулярный риск, коморбидные состояния, абдоминальное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, комбинированная антигипертензивная терапия.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) отличается высокой распространенностью в общей популяции (67–81% в развитых и развивающихся странах) и постоянной непрерывной линейной ассоциацией с риском возникновения кардиоваскулярных заболеваний (WHO, 2014; Sarki A.M. et al., 2015). Высокий атрибутивный риск смерти от кардиоваскулярных причин у пациентов с АГ частично является следствием ее значительной распространенности и непосредственно зависит от уровня повышения артериального давления (АД), наличия коморбидных состояний и факторов риска, поражения органов-мишеней, возраста и ряда других условий (этническая принадлежность, пол, генетические и эпигенетические факторы) (Vasan R.S. et al., 2001). При этом влияние АГ на величину смертельного исхода и риск возникновения впервые выявленных кардиоваскулярных заболеваний/сахарного диабета (СД) не зависит от традиционных факторов кардиоваскулярного риска (Lloyd-Sherlock P. et al., 2014). Действительно, величина общей и кардиоваскулярной смерти на 31–37 и 44–51% соответственно определяется уровнем повышенного АД (WHO, 2013; Yoon S.S. et al., 2015).

Действующие клинические рекомендации рассматривают эффективную профилактику и лечение АГ как доказанный способ улучшения здоровья населения, снижения индивидуального риска общей и кардиоваскулярной смерти, улучшения качества и продолжительности жизни. В этом контексте рациональная терапия АГ должна быть максимально индивидуализирована и отличаться не только высокой эффективностью и приверженностью лечению, но и приемлемой безопасностью и стоимостью.

Настоящий обзор посвящен обсуждению базовых принципов комбинированной антигипертензивной терапии и особенностям ее проведения у пациентов с различными коморбидными состояниями.

АГ и коморбидные состояния

Во многочисленных эпидемиологических, проспективных и клинических исследованиях установлено, что у большинства пациентов с АГ присутствуют дополнительные факторы кардиоваскулярного и метаболического риска, поражение органов-мишеней или установленные кардиоваскулярные/метаболические заболевания (Eckel R.H. et al., 2014; Heiniger S. et al., 2017; Tocci G., Presta V., 2017). Частота различных коморбидных состояний у пациентов с АГ представлена в табл. 1. Отметим, что большинство из них тесно ассоциировано с возрастом пациентов и в этом аспекте может рассматриваться как дополнительные факторы риска, опосредующие эволюцию АГ и риск развития ее осложнений (Kaplan W.B., 2000; Berезин A., 2015). Выбор антигипертензивной терапии и предварительная

оценка ее эффективности, безопасности и переносимости находятся в прямой зависимости не только от тяжести АГ, но и сопутствующих факторов риска, кардиоваскулярных заболеваний, возраста и других особенностей, ряд которых достаточно сложно систематизировать (уровень образования, культурные традиции, пищевые предпочтения, спектр вредных привычек, генетическая пенетрантность) (Andersen U.O., 2017; Gómez-Olivé F.X. et al., 2017).

Цели антигипертензивной терапии у пациентов с различной величиной кардиоваскулярного риска

Основные цели антигипертензивной терапии — снижение риска преждевременной смерти от всех причин и кардиоваскулярной смерти, риска кардиоваскулярных событий, а также повышение качества и продолжительности жизни, что достигается путем снижения АД до оптимального уровня, поддержание вариабельности суточного АД в пределах целевого диапазона значений, предотвращение возникновения и снижение риска прогрессирования поражений органов-мишеней (Mancia G. et al., 2007; Shrouf T. et al., 2017). Принято считать, что повышение вероятности выживания пациентов с АГ и снижение величины риска новых и/или впервые выявленных кардиоваскулярных событий является атрибутом надежного антигипертензивного эффекта (Березин А.Е., 2009). В этой связи снижение АД до целевых значений и удержание его на оптимальном уровне неопределенно долго является приоритетной задачей антигипертензивной терапии, тогда как органопротекторные эффекты, присущие тем или иным лекарственным средствам или их комбинациям, рассматривают как второстепенные или дополнительные (Березин А.Е., 2013а; б; Volpe M. et al., 2017).

Действительно, результаты метаанализа С. Thomopoulos и соавторов (2016) показали, что снижение уровня АД на 10/5 мм рт. ст. от исходного оказывало сопоставимое влияние на величину кардиоваскулярного риска независимо от выбора антигипертензивного лекарственного средства. При этом большее снижение систолического АД (САД) ассоциировалось с большим снижением риска возникновения инсульта, коронарных событий и кардиоваскулярной смерти. Напротив, в когорте пациентов с СД 2-го типа и АГ метаанализ 49 рандомизированных клинических исследований (РКИ) позволил установить иные взаимоотношения между темпами и величиной снижения АД и кардиоваскулярными клиническими исходами (Brunström M., Carlberg B., 2016). Оказалось, что влияние антигипертензивной терапии на смертность и клинические исходы может зависеть от исходного уровня АД. Так, при исходном САД >150 мм рт. ст. антигипертензивная терапия снижала уровень кар-

Таблиця 1. Частота различных коморбидных состояний у пациентов с АГ

Коморбидные состояния	Частота при АГ в возрасте, %	
	молодом и среднем	пожилом и старческом
ИБС	20–50	65–95
Гипертрофия левого желудочка	15–20	75–85
Ишемический инсульт	15–35	55–75
ХБП	3–15	≥60
Абдоминальное ожирение	15–35	60–80
СД	5–15	≥75
Облитерирующие заболевания артерий	4–8	74–82
Хроническая обструктивная болезнь легких	5–10	30–60
Хроническая сердечная недостаточность	<10	≥60

Здесь и далее: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХБП – хроническая болезнь почек.

диоваскулярной смертности (отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57–0,99), инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,63–0,87), инсульта (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,65–0,91) и ХБП V стадии (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,71–0,94). Если исходное САД колебалось в пределах 140–150 мм рт. ст., то антигипертензивная терапия снижала общую смертность (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78–0,98), ИМ (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,76–0,93) и частоту впервые выявленной сердечной недостаточности (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,66–0,97). Напротив, если исходное САД не превышало 140 мм рт. ст., то антигипертензивная терапия, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), повышала риск кардиоваскулярной смерти (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,00–1,32), общей смерти (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,95–1,16), а также ИМ (ОШ 1,12; 95% ДИ 1,03–1,22 на каждые 10 мм рт. ст. снижения САД).

Фактически в условиях реальной клинической практики выбор стратегии лечения у пациентов с АГ может определяться не столько тяжестью АГ и исходным кардиоваскулярным риском, сколько поражением органов-мишеней (асимптомным или клинически значимым), сопутствующей коморбидностью и возрастом (James P.A. et al., 2014; Rapsomaniki E. et al., 2014).

Подобный подход прослеживается во многих клинических рекомендациях, в том числе согласен, представленном Европейским обществом кардиологов/Европейским обществом гипертонии (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension – ESC/ESH) (табл. 2). Установлено, что применение антигипертензивных лекарственных средств с целью уменьшения вариабельности АД ниже порогового уровня при адекватной переносимости и отсутствии нарушений регионарной гемодинамики у большинства пациентов (за исключением некоторых специальных популяций) сопровождается клинически значимым снижением риска смерти от всех причин,

кардиоваскулярной смерти и реверсией количества нефатальных кардиоваскулярных событий (Thompson A.M. et al., 2011; Sipahi I. et al., 2012). Вместе с тем действующие клинические рекомендации различных медицинских ассоциаций высокого уровня репутации не- несколько различаются в своем видении целевого уровня АД в основном для лиц пожилого/старческого возраста, а также пациентов с АГ с сопутствующими ХБП и СД 2-го типа (табл. 3).

Поскольку антигипертензивная терапия в популяционном масштабе наиболее эффективна для сохранения и восстановления состояния здоровья населения у пациентов с низким и умеренным риском, имеющих мягкую и умеренную АГ (Hansson L. et al., 1998), то хорошая переносимость и высокая приверженность терапии оказываются такими же важными составляющими успешности глобальной васкулярной стратегии, как и достижение целевого уровня АД, лечение дислипидемии и применение антиагреганта для профилактики атеротромботических событий (рис. 1). Фактически концентрация усилий различных специалистов и экономических/инфраструктурных ресурсов страны на минимизации риска наступления неблагоприятных клинических исходов у больных АГ, перенесших инсульт, ИМ или имеющих клинические признаки сердечной недостаточности, СД, ХБП, действительно повышает продолжительность и качество их жизни (Deedwania P.C., 2011). Однако доля таких пациентов в общей популяции невелика, а затраты на их лечение и профилактику огромны. Поэтому даже достижение реальных успехов в лечении при АГ мало отражается на общей картине причин смерти в популяции в целом. Этот феномен, известный как парадокс Роуза (рис. 2), является иллюстрацией более высокой эффективности превентивных вмешательств на ранних стадиях АГ, чем отчаянные попытки много-целевой терапии в когортах больных АГ с очень высоким риском и часто с установленным потенциально инвалидирующим кардиоваскулярным заболеванием в анамнезе (Vasan R.S. et al., 2002; Lloyd-Sherlock P. et al., 2014). Это не умаляет важности и настоятельной необходимости выявления больных АГ с высоким/очень высоким кардиоваскулярным риском и клиническими признаками поражения органов-мишеней (Messerli F.H., Panjraht G.S., 2009), однако смещение акцента на популяцию пациентов с более низким риском как кандидата для ранней эффективной превентивной глобальной васкулярной стратегии является несомненным (WHO, 2014).

Таким образом, эффективная антигипертензивная терапия рассматривается как приоритетный подход для пациентов с АГ с сопутствующими факторами кардиоваскулярного риска (Malpica G. et al., 2007). Для больных АГ с клиническими признаками поражения органов-мишеней высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска индивидуализированная васкулярная стратегия, компонентом

Таблиця 2. Целевые уровни АД для пациентов с АГ и различной величиной кардиоваскулярного риска. Рекомендации ESC/ESH (2015)

Целевой уровень АД, мм рт. ст.	Целевая популяция больных АГ	Класс доказательства	Уровень
			доказательства
САД <140	Пациенты с АГ низкого и умеренного риска по SCORE	I	B
	Пациенты с СД	I	A
	Пациенты с ХБП диабетической и недиабетической этиологии	IIa	B
	Пациенты с АГ в сочетании с подтвержденной ИБС	IIa	B
	Пациенты с АГ, перенесшие мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку	IIa	B
	Пациенты с АГ в возрасте старше 80 лет при условии хорошей переносимости и отсутствия нарушений регионарной гемодинамики, а также при достаточно хорошем ментальном и физическом статусе	I	B
САД 140–150	Пациенты с АГ в возрасте 60–80 лет	I	A
ДАД <90	Все пациенты независимо от величины кардиоваскулярного риска	I	A
ДАД <85	Пациенты с СД	I	A

Здесь и далее: ДАД – диастолическое АД; SCORE – шкала оценки риска фатальных кардиоваскулярных событий.

Таблиця 3. Целевые уровни АД для пациентов с СД 2-го типа и ХБП

Рекомендации	Целевая популяция больных АГ		
	Все пациенты с АГ	СД 2-го типа	ХБП
JNC-8	<60 лет <140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.
	≥60 лет <150/90 мм рт. ст.	–	–
ESC/ESH	<60 лет <140/90 мм рт. ст.	<140/85 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.
	≥60 лет <150/90 мм рт. ст.	–	При протеинурии <130/80 мм рт. ст.
ASH/ISH	<140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.
	≥80 лет <150/90 мм рт. ст.	При протеинурии <130/80 мм рт. ст.	При протеинурии <130/80 мм рт. ст.
ANA/ACC	<140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.	<140/90 мм рт. ст.
ADA	–	<140/80 мм рт. ст.	–
KDIGO	–	–	При альбуминурии <140/90 мм рт. ст.
	–	–	При протеинурии ≥30 мг/24 ч <130/80 мм рт. ст.

JNC – Joint National Committee (Национальный объединенный комитет по артериальной гипертонии, США); ASH – American Society of Hypertension (Американское общество гипертонии, США); ISH – International Society of Hypertension (Международное общество гипертонии); ANA – American Heart Association (Американская ассоциация сердца, США); ACC – American College of Cardiology (Американская коллегия кардиологов, США); ADA – American Diabetes Association (Американская диабетическая ассоциация, США); KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes (Международная некоммерческая организация по улучшению клинических исходов пациентов с хронической болезнью почек).

Поскольку 90% больных АГ имеют и другие факторы кардиоваскулярного риска, предотвращение возникновения клинически значимых поражений органов-мишеней наиболее эффективно достигается при использовании target-to-treat терапии

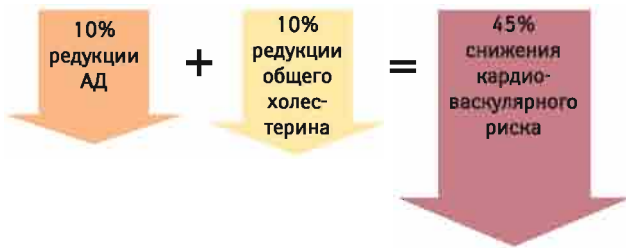


Рис. 1. Современная концепция глобальной васкулярной протекции (target-to-treat therapy)



Рис. 2. Основные направления модификации кардиоваскулярного риска

которой является антигипертензивная терапия, позволяет существенным образом предотвратить повторные кардиоваскулярные события, включая фатальные, и повысить вероятность выживания (Langford H.G. et al., 1986; Березин А.Е., 2010; Task Force of the Latin American Society of Hypertension, 2017).

Комбинированная антигипертензивная терапия

Необходимость применения комбинированной антигипертензивной терапии основывается на данных РКИ, касающихся повышения вероятности достижения целевого уровня АД при увеличении компонентов комбинации (Wald D.S. et al., 2009; Weber M.A. et al., 2014) (рис. 3). Это имеет серьезное клиническое значение, поскольку неудовлетворительный контроль уровня АД непосредственно связан с повышением риска кардио- и цереброваскулярных событий (Kario K. et al., 2016). При этом в условиях реальной клинической практики подтвержденная клиническая эффективность антигипертензивной

терапии не превышает 30–35% (Березин А.Е., 2013в). Монотерапия оценивается как вероятно эффективная у не более чем 60% пациентов с АГ (Reboldi G. et al., 2011), а высокая приверженность антигипертензивному лечению через 6 мес постоянного приема препаратов сохраняется только у половины опрошенных (Kario K. et al., 2016).

Согласно современным рекомендациям, комбинация из двух препаратов предпочтительна для начала терапии у больных АГ 2–3 степени или у пациентов высокого риска (Weber M.A. et al., 2014), а фиксированные комбинации из двух препаратов упрощают достижение цели и улучшают приверженность лечению (Chobanian A.V. et al., 2003; Zanchetti A. et al., 2009). При этом количество побочных эффектов, включая те из них, которые обычно требуют отмены антигипертензивной терапии, не удваивается при применении двойной или тройной комбинации (рис. 4).

Базовые принципы комбинированной антигипертензивной терапии представлены в табл. 4. Отметим, что действующие клинические рекомендации большинства медицинских ассоциаций высокого уровня репутации предполагают отказ от инициального назначения комбинированной терапии при мягкой АГ при отсутствии доказательств недостаточной эффективности монотерапии у этих больных (Zanchetti A. et al., 2009; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014). Комбинированная терапия, таким образом, резервируется для пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой АГ, а также для лиц с неадекватным ответом на инициальную монотерапию антигипертензивным препаратом. Исключением являются рекомендации ESC/ESH (2013), согласно которым фиксированная или нефиксированная комбинация антигипертензивных лекарственных средств может рассматриваться

Название РКИ	Целевой уровень АД, мм рт. ст.	Количество антигипертензивных препаратов			
		1	2	3	4
ALLHAT	САД <140 ДАД <90	1	2	3	4
UKPDS	ДАД <85	1	2	3	4
ABCD	ДАД <75	1	2	3	4
HOT	ДАД <80	1	2	3	4
AASK	АД среднее <92	1	2	3	4
MDRD	АД среднее <90	1	2	3	4
IDNT	САД <135 ДАД <85	1	2	3	4

Рис. 3. Количество антигипертензивных лекарственных средств, применявшихся для достижения целевого уровня АД в различных РКИ

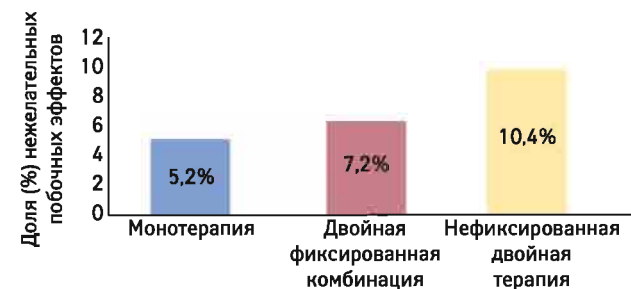


Рис. 4. Количество нежелательных побочных эффектов у пациентов, получавших монотерапию или комбинированную терапию антигипертензивными препаратами

Таблица 4. Базовые принципы комбинированной терапии АГ

Выбор терапии	Клинические рекомендации по лечению АГ					
	Canadian Hypertension Society (2012)	NICE (2013)	JNC-8 (2014)	ESH/ESC (2013)	ANA/ACC (2014)	ASH/ISH (2003)
Инициальная терапия двойной комбинацией	АД >160/100 мм рт. ст.	АД >160/100 мм рт. ст.	АД >160/100 мм рт. ст.	Любое повышенное АД	АД >160/100 мм рт. ст.	АД >160/100 мм рт. ст.
Поддерживающая терапия тройной комбинацией	Не достигнут целевой уровень АД при применении монотерапии или двойной комбинации					
Блокатор ренин-ангиотензиновой системы как инициальный компонент комбинированной терапии	Да	Да	Да (для представителей европеоидной расы)	Да	Да	Да
Блокатор β-адренорецепторов как препарат выбора	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Диуретик как обязательный компонент двойной комбинации	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

и для проведения инициальной терапии АГ любой степени тяжести. При этом выбор наиболее предпочтительной комбинации основывается на результатах РКИ и в формализованном виде представляет собой гексагональную диаграмму (рис. 5).

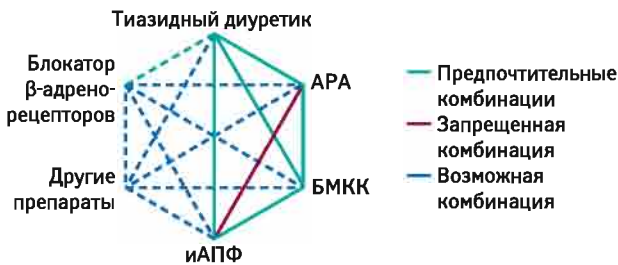


Рис. 5. Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов. Здесь и далее: БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов.

В практическом аспекте у пациентов с очень высоким АД или имеющих высокий/очень высокий кардиоваскулярный риск целесообразно начинать антигипертензивную терапию с двойной комбинации (Smith D.H., 2007). Комбинация двух блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ + АРА, иАПФ + прямой ингибитор ренина) не рекомендована и должна быть отменена, если была назначена ранее, поскольку существует доказательство ее неблагоприятного влияния в отношении риска терминальной почечной дисфункции и гиперкалиемии. В начале терапии можно использовать нефиксированную комбинацию двух препаратов, дозы которых при необходимости можно постепенно повышать до достижения целевого АД или сразу перевести пациента с монотерапии на двойную фиксированную комбинацию (Березин О.Е., 2016). Если при применении комбинации двух препаратов в полных дозах целевой уровень АД не достигается, можно назначить альтернативную двойную или тройную комбинацию, которая может быть эффективной в зависимости от степени снижения АД. Однако предпочтительны комбинации, доказавшие свою эффективность в РКИ.

В табл. 5 представлены основные комбинации антигипертензивных лекарственных средств, продемонстрировавшие успешность в РКИ. Отметим, что за исключением прямых ингибиторов ренина и БМКК, которые ранее систематически не использовали в РКИ, все другие комбинации уже тестировали как минимум в одном РКИ. Применение двойных или тройных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов может быть предпочтительным, поскольку уменьшает количество таблеток, которые пациент вынужден принимать ежедневно и, тем самым, повышает приверженность лечению. Это, в свою очередь, является основой для достижения гладкого контроля АД и снижения риска возникновения кардиоваскулярных событий и смерти от всех причин.

Таблица 5. Основные РКИ, посвященные комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ

Комбинация	Название РКИ
иАПФ + диуретик	PROGRESS, ADVANCE, HYVET, CAPPP
АРА + диуретик	SCOPE, LIFE, VALUE
БМКК + диуретик	FEVER, ELSA, CONVINCe, VALUE
иАПФ + БМКК	SystEur, SystChina, NORDIL, INVEST, ASCOT, ACCOMPLISH
Блокатор β-адренорецепторов + диуретик	SHEP, STOP, STOP 2, CAPPP, LIFE, ALLHAT, CONVINCe, NORDIL, INVEST, ASCOT
Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы*	
иАПФ + АРА	ONTARGET
иАПФ + прямой ингибитор ренина	ALTITUDE

*Нерекомендованная комбинация.

Комбинированная терапия АГ на основе валсартана

К настоящему времени установлено, что длительное применение АРА валсартана позволяет эффективно редуцировать кардиоваскулярные риски посредством реализации органопротекторных влияний (Дзяк Г.В. и соавт., 2009). Прежде всего это относится к их способности уменьшать массу миокарда, способствовать улучшению эндотелиальной функции, снижать суточную потерю белка с мочой, предотвращать повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышать чувствительность тканей к инсулину и тем самым снижать вероятность возникновения впервые выявленного

СД (Dahlöf B., 2009). Проведенные ранее РКИ (VALUE, VALIANT) и открытые исследования (JIKET HEART, KYOTO STUDY) позволили получить оптимистичные результаты в отношении АРА валсартана, применяемого в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами (исключая иАПФ), по способности улучшать клинический статус, снижать риск развития инсульта, ИМ, СД и кардиоваскулярной смерти у больных АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, предиабетом, метаболическим синдромом, ИМ, асимптомной ИБС, стенокардией напряжения, диабетической нефропатией (Julius S. et al., 2004; Mochizuki S. et al., 2007; Fogari R. et al., 2008; Sawada T. et al., 2012). Кроме того, в когорте пациентов с АГ и ИБС комбинация валсартан + амлодипин оказалась существенно лучше, чем каждый из этих препаратов в монотерапии, по способности улучшать течение индуцированной ишемией сердечной недостаточности, уменьшать суточное количество ангинозных эпизодов и потребность в процедурах реваскуляризации, а также снижать риск мозгового инсульта и сердечной смерти (Julius S. et al., 2004; Mochizuki S. et al., 2007; Okada T. et al., 2011; Sawada T. et al., 2012; Shiraiishi J. et al., 2012).

Существует достаточно большой объем завершенных РКИ, результаты которых позволяют заключить, что комбинация АРА валсартана с БМКК амлодипином в широком диапазоне доз более эффективна в отношении достижения контроля за уровнем АД, чем монотерапия каждым из них, у пациентов с АГ различной тяжести независимо от возраста, гендерной и этнической принадлежности (Alleman Y. et al., 2008; Weir M.R., Bakris G.L., 2008). Более того, перевод пациента с неконтролируемой АГ на комбинацию валсартана в сочетании с амлодипином существенно повышал эффективность лечения, качество жизни и приверженность дальнейшей терапии (Poldermans D. et al., 2007; Alleman Y. et al., 2008; Plosker G.L., Robinson D.M., 2008; Trenkwalder P. et al., 2008). Кроме того, существуют доказательства взаимного потенцирования антигипертензивного и органопротекторного эффектов АРА валсартана и БМКК амлодипина, применяемых в двойной фиксированной комбинации у пациентов с АГ и различными коморбидными состояниями (Destro M. et al., 2008; Assaad-Khalil S.H., Nashaat N., 2016). Важно, что в этом контексте эффективность, безопасность и переносимость АРА валсартана в комбинации с БМКК амлодипином существенно выше, чем у иАПФ (периндоприл, лизиноприл) в сочетании с диуретиком (гидрохлоротиазид, индапамид) или БМКК, а также у АРА олмесартана в сочетании с БМКК (Poldermans D. et al., 2007; Alleman Y. et al., 2008; Trenkwalder P. et al., 2008; Braup N. et al., 2009; Ma L. et al., 2012). В этой связи комбинированная терапия на основе АРА валсартана и БМКК амлодипина может быть рассмотрена как достаточно эффективная и безопасная лекарственная стратегия у пациентов с АГ различной категории риска (Narkiewicz K., 2012).

Преимущества тройной комбинации антигипертензивных лекарственных средств

Принимая во внимание результаты исследований двойных комбинаций АРА валсартана с БМКК амлодипином и гидрохлоротиазидом, клиническое применение тройной фиксированной комбинации валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид выглядит достаточно привлекательно (Frampton J.E., Scott L.J., 2009). Для каждого из препаратов, включенных в комбинацию, существует достаточное количество РКИ, подтверждающих их эффективность и безопасность у пациентов с АГ, включая благоприятное влияние на твердые клинические конечные точки (общая и кардиоваскулярная смертность, серьезные кардиоваскулярные события, нефатальные клинические исходы). В ряде специально спланированных когортных (Deeks E.D., 2009) и рандомизированных исследований (Ex-FAST, Ex-STAND) (Alleman Y. et al., 2008; Flack J.M. et al., 2009; Assaad-Khalil S.H., Nashaat N., 2016) установлены преимущества тройной фиксированной комбинации по сравнению с двойной (валсартан + амлодипин, валсартан + гидрохлоротиазид, амлодипин + гидрохлоротиазид) в отношении частоты достижения целевого уровня АД без ухудшения переносимости и при приемлемом уровне безопасности. По данным метаанализа АТОМ тройная комбинация на основе АРА валсартана обладает наибольшим антигипертензивным эффектом при инициальном назначении среди других комбинаций, созданных с применением АРА олмесартана, иАПФ лизиноприла и периндоприла, а также тиазидного/тиазидоподобного диуретика (Paz M.A. et al., 2016). Эти качества позволяют тройной фиксированной комбинации

способствовать наиболее быстрому достижению контроля уровня АД с сохранением высокой приверженности дальнейшему лечению по сравнению с двойной фиксированной комбинацией (Düsing R. et al., 2017). Проведенный недавно экономический анализ применения тройной фиксированной комбинации валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид показал существенную экономию ресурсов системы здравоохранения и сокращение стоимости лечения в случае применения последней для инициального и поддерживающего лечения АГ (Sison J. et al., 2014).

Тиара Трио®

В Украине фиксированная комбинация на основе валсартана (160 мг), амлодипина (5 или 10 мг) и гидрохлоротиазида (12,5 мг) реализована в препарате Тиара Трио® («Фармацевтическая фирма «Дарница»). В условиях открытого постмаркетингового исследования «ТИАРА» (2015 г.) установлено, что препарат Тиара Трио® характеризуется достаточно высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, надежным профилем безопасности и обладает доказанной терапевтической эквивалентностью по отношению к препарату сравнения (Куприненко Н., 2016). В целом фиксированная комбинация на основе АРА валсартана имеет достаточно широкую доказательную базу высокой эффективности, переносимости и безопасности в лечении АГ и ее превенции. Все это нашло отражение в одобрении Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration — FDA) касательно возможности применения фиксированной комбинации валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид в качестве первой линии терапии АГ (FDA, 2008).

Заключение

В заключение отметим, что применение фиксированной комбинации валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид в широком диапазоне доз является эффективной и безопасной стратегией инициального и поддерживающего лечения пациентов с АГ различной степени тяжести с широкой вариабельностью кардиоваскулярного риска, обусловленного не только величиной повышенного АД, но и сопутствующими кардиоваскулярными и метаболическими заболеваниями. Применение фиксированных комбинаций в терапии АГ продолжает изучаться в направлении подтверждения их способности благоприятно влиять на твердые клинические конечные точки, такие как выживаемость, смертность, кардиоваскулярные события. Препарат Тиара Трио® обладает доказанной клинической биоэквивалентностью оригинальному лекарственному средству, характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью и может быть рекомендован для широкого применения в условиях реальной клинической практики.

Список использованной литературы

Березин А.Е. (2009) Клиническая эффективность и безопасность применения олмесартана — нового антагониста рецепторов к ангиотензину II — у пациентов с артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 4(72): 25–30.

Березин А.Е. (2010) Клиническая липидология. Современная стратегия диагностики, профилактики и лечения гиперлипидемий. МОРИОН, Киев, 448 с.

Березин А.Е. (2013а) Потенциальные возможности аторвастатина в программах первичной и вторичной превенции кардиоваскулярных заболеваний. Укр. мед. часопис, 2: 83–90.

Березин А.Е. (2013б) Глобальная васкулярная протекция у пациентов с артериальной гипертензией и гиперлипидемией. Укр. мед. часопис, 4(96): 53–58.

Березин А.Е. (2013в) Терапевтический потенциал амлодипина у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями. Укр. мед. часопис, 2(94): 101–106.

Березин О.С. (2016) Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією. Укр. мед. часопис, 4(114): 51–55.

Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Юрьев К.Л. (2009) Эксфорж (амлодипин + валсартан): преимущества фиксированной комбинации антагониста кальция и блокатора ангиотензиновых рецепторов при лечении пациентов с артериальной гипертензией. Укр. мед. часопис, 2(70): 21–29.

Куприненко Н. (2016) Некоторые вопросы контроля артериального давления. Материалы науч.-практ. конф. «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине». Артериальная гипертензия, 4(48): 42–45.

Allemann Y., Fralle B., Lambert M. et al. (2008) 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), 10(3): 185–194.

Andersen U. O. (2017) Trends in population blood pressure and determinant factors for population blood pressure. Dan. Med. J., 64(3): B5353.

Asaad-Khalil S.H., Nashaat N. (2016) Real-life effectiveness and safety of amlodipine/valsartan single-pill combination in patients with hypertension in Egypt: results from the EXCITE study. Drugs Real World Outcomes, 3(3): 307–315.

Berezin A. (2015) Stable coronary artery disease patients: different practice patterns in everyday clinical situations. EBioMedicine, 2(11): 1576.

Braun N., Ulmer H.-J., Ansari A. et al. (2009) Efficacy and safety of the single pill combination of amlodipine 10 mg plus valsartan 160 mg in hypertensive patients not controlled by amlodipine 10 mg plus olmesartan 20 mg in free combination. Curr. Med. Res. Opin., 25(2): 421–430.

Brunström M., Carlberg B. (2016) Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. BMJ, 352: i717.

Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee (2003) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA, 289(19): 2560–2572.

Dahlöf B. (2009) Management of cardiovascular risk with RAS inhibitor/CCB combination therapy. J. Hum. Hypertens., 23(2): 77–85.

Deedwania P.C. (2011) Blood pressure control in diabetes mellitus: is lower always better, and how low should it go? Circulation, 123: 2776–2778.

Deeks E.D. (2009) Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide: fixed-dose combination in hypertension. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 9(6): 411–418.

Destro M., Luckow A., Samson M. et al. (2008) 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., 2(4): 294–302.

Düsing R., Waeber B., Destro M. et al. (2017) Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. J. Hum. Hypertens., Feb. 23 [Epub ahead of print].

Eckel R.H., Jakicic J.M., Ard J.D. et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014) 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol., 63(25 Pt. B): 2960–2984.

FDA (2008) Diovan HCT and Exforge approved as first-line treatments for high blood pressure (<https://www.drugs.com/newdrugs/single-pill-combinations-diovan-hct-exforge-approved-us-first-line-treatments-blood-pressure-1085.html>).

Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. (2009) 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., 23(7): 479–489.

Fogari R., Preti P., Zoppi A. et al. (2008) Effect of valsartan addition to amlodipine on insulin sensitivity in overweight-obese hypertensive patients. Intern. Med., 47(21): 1851–1855.

Frampton J.E., Scott L.J. (2009) Amlodipine/valsartan single-pill combination: a review of its use in the management of hypertension. Am. J. Cardiovasc. Drugs, 9(5): 309–330.

Gómez-Olivé F.X., Ali S.A., Made F. et al.; as members of AWI-Gen and the H3Africa Consortium (2017) Stark Regional and sex differences in the prevalence and awareness of hypertension: an H3Africa AWI-Gen study across 6 sites in Sub-Saharan Africa. Glob. Heart, pii: S2211–S8160(17)30007-8.

Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. (1998) 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, 351(9118): 1755–1762.

Heiniger S., Viswanathan B., Gedeon J. et al. (2017) Trends in prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in the Seychelles between 1989 and 2013. J. Hypertens., Mar. 17 [Epub ahead of print].

James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. (2014) 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA, 311(5): 507–520.

Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al.; VALUE trial group (2004) Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 363(9426): 2022–2031.

Kannel W.B. (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am. J. Hypertens., 13(1 Pt. 2): 3S–10S.

Kario K., Saito I., Kushihiro T. et al. (2016) Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST study. J. Am. Coll. Cardiol., 67(13): 1519–1527.

Langford H.G., Stamler J., Wassertheil-Smoller S., Prineas R.J. (1986) All-cause mortality in the Hypertension Detection and Follow-up Program: findings for the whole cohort and for persons with less severe hypertension, with and without other traits related to risk of mortality. Prog. Cardiovasc. Dis., 29(3, Suppl. 1): 29–54.

Lloyd-Sherlock P., Beard J., Minicuci N. et al. (2014) Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. Int. J. Epidemiol., 43(1): 116–128.

- Ma L., Wang W., Zhao Y. et al. (2012) Combination of amlodipine plus angiotensin receptor blocker or diuretics in high-risk hypertensive patients: a 96-week efficacy and safety study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 12(2): 137–142.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.; Task Force Members (2013) 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.*, 31(7): 1281–1357.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology (2007) 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). *J. Hypertens.*, 25(6): 1105–1187.
- Messerli F.H., Panjrat G.S. (2009) The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: exactly how essential? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54(20): 1827–1834.
- Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al.; Jikei Heart Study group (2007) Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet*, 369(9571): 1431–1439.
- Narkiewicz K. (2012) Angiotensin II receptor blocker combinations: from guidelines to clinical practice. *Blood Press*, 21(2): 73–81.
- Okada T., Yamamoto H., Okimoto T. et al.; Coronary Atherosclerosis Reduction Project (CARP) Investigators (2011) Beneficial effects of valsartan on target lesion revascularization after percutaneous coronary interventions with bare-metal stents. *Circ. J.*, 75(7): 1641–1648.
- Paz M.A., de-La-Sierra A., Sáez M. et al. (2016) Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*, 95(30): e4071.
- Plosker G.L., Robinson D.M. (2008) Amlodipine/Valsartan: fixed-dose combination in hypertension. *Drugs*, 68(3): 373–381.
- Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. (2007) 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. Ther.*, 29(2): 279–289.
- Rapsomaniki E., Timmis A., George J. et al. (2014) Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 383(9932): 1899–1911.
- Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al. (2011) Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J. Hypertens.*, 29(7): 1253–1269.
- Sarki A.M., Nduka C.U., Stranges S. et al. (2015) Prevalence of hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(50): e1959.
- Sawada T., Yamada H., Shiraishi J. et al. (2012) Combination effect of calcium channel blocker and valsartan on cardiovascular event prevention in patients with high-risk hypertension: ancillary results of the KYOTO HEART Study. *Clin. Exp. Hypertens.*, 34(2): 153–159.
- Shiraishi J., Sawada T., Koide M. et al.; Kyoto Heart Study Group (2012) Cardio-cerebrovascular protective effects of valsartan in high-risk hypertensive patients with coronary artery disease (from the Kyoto Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, 109(9): 1308–1314.
- Shrout T., Rudy D.W., Piascik M.T. (2017) Hypertension update, JNC8 and beyond. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 33: 41–46.
- Sipahi I., Swaminathan A., Natesan V. et al. (2012) Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 43(2): 432–440.
- Sison J., Assaad-Khalil S.H., Najem R. et al. (2014) Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 30(10): 1937–1945.
- Smith D.H. (2007) Fixed-dose combination antihypertensives and reduction in target organ damage: are they all the same? *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, 7(6): 413–422.
- Task Force of the Latin American Society of Hypertension (2017) Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. *J. Hypertens.*, May 17 [Epub ahead of print].
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. (2016) Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.*, 34(4): 613–622.
- Thompson A.M., Hu T., Eshelbrenner C.L. et al. (2011) Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*, 305(9): 913–922.
- Tocci G., Presta V. (2017) Time trend analysis of hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Italy: novel insights from recent national surveys in the general population. *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.*, 24(2): 103–105.
- Trenkwalder P., Schaeztl R., Borbas E. et al. (2008) 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 Press. Suppl.*, 2: 13–21.
- Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. (2002) Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*, 287(8): 1003–1010.
- Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. (2001) Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*, 358(9294): 1682–1686.
- Volpe M., Volpe R., Gallo G. et al.; Italian Society of Cardiovascular Prevention (SIPREC) Writing Committee (2017) 2017 Position paper of the Italian Society for Cardiovascular Prevention (SIPREC) for an updated clinical management of hypercholesterolemia and cardiovascular risk: executive document. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.*, May 18 [Epub ahead of print].
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. (2009) Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am. J. Med.*, 122(3): 290–300.
- Weber M.A., Schiffrin E.L., White W.B. et al. (2014) Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 32(1): 3–15.
- Weir M.R., Bakris G.L. (2008) Combination therapy with renin-angiotensin-aldosterone receptor blockers for hypertension: how far have we come? *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*, 10(2): 146–152.
- WHO (2013) A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. *World Health Day 2013*, 40 p.
- WHO (2014) Global status report on noncommunicable diseases 2014 (<http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>).
- Yoon S.S., Gu Q., Nwankwo T. et al. (2015) Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012. *Hypertension*, 65(1): 54–61.
- Zanchetti A., Grassi G., Mancia G. (2009) When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J. Hypertens.*, 27(5): 923–934.

Сучасні підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії: фокус на пацієнтів із різним кардіоваскулярним ризиком

О.Б. Березін

Резюме. Огляд присвячено обговоренню базових принципів комбінованої антигіпертензивної терапії та особливостям її проведення у пацієнтів з різними коморбідними станами. Розглянуто окремі аспекти вибору найбільш ефективної подвійної та потрійної фіксованих комбінацій антигіпертензивних лікарських засобів. Наведено результати найважливіших рандомізованих клінічних досліджень, присвячених комбінованій терапії при артеріальній гіпертензії. Обговорено роль і місце потрійної терапії на основі валсартану в комплексному лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією і супутніми кардіоваскулярними і метаболічними захворюваннями.

Ключові слова: кардіоваскулярні захворювання, артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярний ризик, коморбідні стани, абдомінальне ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет, комбінована антигіпертензивна терапія.

Contemporary approaches to combined antihypertensive treatment: focus on patients with various cardiovascular risks

A.E. Berezin

Summary. The aim of the review was to discuss the basic principles of combined antihypertensive therapy and consider features in patients with various comorbid conditions. Some aspects of the selection of the most effective double and triple fixed combinations of antihypertensive drugs are considered. The results of the most important randomized clinical trials devoted to the combined therapy of arterial hypertension are presented. The role and place of triple therapy based on valsartan in the complex treatment of hypertensive patients and concomitant cardiovascular and metabolic diseases was discussed.

Key words: cardiovascular diseases, hypertension, cardiovascular risk, comorbidities, abdominal obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, combined antihypertensive therapy.

Адрес для переписки:

Березін Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 23.05.2017