Что дает нам доказательная медицина и насколько необходимы российские исследования антигипертензивных препаратов (на примере одного представителя класса блокаторов рецепторов ангиотензина II)?

Ю.А.Карпов[1], В.И.Подзолков[2], В.В.Фомин[2], А.В.Вигдорчик[3]
[1]Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития РФ;
[2]ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ;
[3]Новартис Фарма, Россия

Сегодня в России зарегистрировано множество оригинальных антигипертензивных препаратов и их генерических копий. При регистрации всех зарубежных оригинальных препаратов предоставляются результаты проведенных международных клинических исследований по эффективности и безопасности, абсолютное большинство из которых проводится двойным слепым рандомизированным контролируемым методом. При этом многие из этих клинических исследований уже зарегистрированных препаратов не проводились в России. В 2010 г. были изменены российские требования к регистрации препаратов, и теперь участие российских пациентов в регистрационных исследованиях любых оригинальных препаратов является обязательным условием. Однако регистрационные исследования, как правило, не дают полноценной характеристики применения препарата в условиях реальной клинической практики. Стоит ли ограничиваться ими, принимая решения о назначении препарата реальному пациенту с артериальной гипертензией (АГ), или нужны дополнительные исследования?

В 1997 г. в России был зарегистрирован препарат с международным непатентованным наименованием валсартан (Диован, Новартис Фарма). На тот момент программа его клинических исследований включала только исследования его антигипертензивной эффективности и переносимости, что позволило зарегистрировать валсартан в качестве антигипертензивного средства [1]. Исследования продемонстрировали его высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость. В последующем были проведены и опубликованы результаты многолетних международных многоцентровых исследований валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (исследование Val-HeFT, J.Cohn и соавт., 2001 г.) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) (исследование VALIANT, M.Pfeffer и соавт., 2003 г.) [2, 3]. Было показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) добавление валсартана к стандартной терапии приводило к дополнительному достоверному снижению риска смерти и осложнений на 13,2% (в основном за счет снижения риска госпитализаций по поводу обострения течения заболевания) [2]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), осложненном СН и/или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), валсартан оказался таким же эффективным, как и эталонный ингибитор АПФ (ИАПФ) каптоприл по снижению риска смерти [3]. Результаты двух данных исследований обосновали регистрацию дополнительных показаний к применению препарата. На сегодняшний день валсартан имеет три показания к применению – при АГ, ХСН и ОИМ. Это отличает его от других представителей класса, не все из которых применяют при СН, и ни для одного из блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), кроме валсартана, до настоящего момента не зарегистрировано показание к применению при ИМ.

В 2004 г. увидела свет публикация результатов многолетнего прямого сравнительного исследования валсартана и амлодипина у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с АГ VALUE, показавшая их равную эффективность по улучшению сердечно-сосудистого прогноза при несколько превосходящей антигипертензивной эффективности антагониста кальция (АК) [4]. Это исследование не было регистрационным, однако был выявлен еще один интересный эффект валсартана – способность снижать риск новых случаев сахарного диабета (СД) на 23% по сравнению с амлодипином, который по праву считается метаболически нейтральным.

Таким образом, была сформирована очень солидная доказательная база по эффективности валсартана в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти у различных категорий пациентов с АГ, ИМ, ХСН, АГ у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска при хорошей переносимости и некоторых положительных метаболических эффектах. Это обеспечило препарату к 2007 г. мировое лидерство среди антигипертензивных препаратов с позиции коммерческого успеха – суммарные продажи валсартана составляют более 6 млрд долл. в год. Важно отметить, что пальму первенства препарат «отнял» у своего «соперника» из исследования VALUE – амлодипина. Кроме того, стало очевидно, что оба препарата после этого исследования должны стать «союзниками». Это было реализовано ровно через 10 лет после регистрации валсартана – в 2007 г. в России был зарегистрирован комбинированный препарат Эксфорж (Новартис Фарма), содержащий валсартан и амлодипин. Для его регистрации потребовалось проведение нескольких клинических исследований с включением суммарно около 5000 пациентов с АГ [5]. Эти исследования должны были продемонстрировать преимущество в антигипертензивном эффекте комбинации над каждым из компонентов в виде монотерапии в различных дозовых режимах, а также подтвердить безопасность препарата. Все они завершились успешно, что и позволило зарегистрировать Эксфорж.

Но не следует оставлять без внимания тот факт, что все 10 лет, прошедшие между регистрацией валсартана и его комбинации с амлодипином, поддержку валсартану оказывал другой антигипертензивный препарат – диуретик гидрохлоротиазид (в составе препарата Ко-

Диован, Новартис Фарма). Комбинация валсартана с гидрохлоротиазидом обеспечивала необходимый антигипертензивный эффект и стала базовой при использовании комбинированной антигипертензивной терапии на основе валсартана. Доказательная база клинических исследований комбинации валсартана и гидрохлоротиазида также насчитывает много исследований с включением нескольких тысяч больных АГ [6]. Именно поэтому гораздо меньше времени прошло до момента регистрации в 2010 г. первого трехкомпонентного препарата Ко-Эксфорж (Новартис Фарма), содержащего валсартан, амлодипин и гидрохлоротиазид в одной таблетке. Для его регистрации потребовалось проведение всего одного клинического исследования (с включением 2271 пациента) только лишь для подтверждения превосходства трехкомпонентной терапии над всеми возможными двухкомпонентными схемами лечения (БРА+АК, БРА + диуретик, АК + диуретик) [7]. Более выраженная антигипертензивная эффективность трехкомпонентного препарата была уверенно доказана и результаты данного исследования были опубликованы в 2010 г. [7]. При этом переносимость препарата практически не отличалась от двухкомпонентных схем лечения.

Так в очень кратком изложении выглядит история создания международной доказательной базы исследований препаратов на основе валсартана. Можно было бы не проводить никаких дополнительных исследований, если бы не одно обстоятельство, которое всегда ограничивает интерпретацию результатов регистрационных исследований – тщательность отбора в исследование пациентов. Исследователи хорошо знают, что для проведения клинических исследований необходимо соблюдать строгие правила по критериям включения пациента в исследование (как правило, наличие одного основного заболевания) и критериям исключения/невключения в исследование (отсутствие у пациента сопутствующих заболеваний/состояний, которые могли бы затруднить интерпретацию полученных в исследовании результатов). В регистрационных исследованиях часто отрабатывается модель «идеального» пациента с одним каким-либо заболеванием, что далеко не всегда соответствует клинической практике. Хорошо известно, что большинство пациентов практического терапевта или кардиолога составляют лица пожилого возраста с наличием множественных факторов риска, несколькими сопутствующими и конкурирующими заболеваниями, что существенно усложняет лечение АГ. Именно поэтому в последнее время все чаще появляются публикации о российских исследованиях современных антигипертензивных препаратов, проведенных в условиях реальной клинической практики. Необходимость проведения этих исследований продиктована реалиями российского здравоохранения. Важно получить доказательства эффективности препаратов именно в условиях практического здравоохранения у широкого спектра пациентов, а не в рафинированных условиях классических клинических исследований.

Поскольку данная статья посвящена опыту применения валсартана, попробуем на его примере проанализировать доказательную базу российских исследований и дать ей оценку с позиций современной кардиологии. На сегодняшний день опубликованы данные нескольких крупных российских исследований валсартана и его комбинаций. Все они имеют схожий дизайн – открытые не рандомизированные наблюдательные неинтервенционные исследования длительностью 12 нед. Во все эти исследования включали пациентов, которым в условиях реальной клинической практики назначали валсартан или препараты на его основе в виде свободных либо фиксированных (в одной таблетке) комбинаций. Как правило, во всех исследованиях изучалась комбинированная терапия на основе валсартана. Основным условием проведения данных наблюдательных исследований было включение в них пациентов с установленным диагнозом АГ и не имеющих противопоказаний к применению препаратов на основе валсартана. При этом никаких специальных критериев исключения из исследования установлено не было. Допускалась только возможность для врачей не включать в исследования пациентов с тяжелыми заболеваниями, которые, по мнению врача, не позволяли пациенту участвовать в исследовании, например тяжелое нарушение функции почек или печени, либо если пациенты не соглашались принимать участие в исследовании. В таблице представлена краткая характеристика проведенных в России исследований по изучению антигипертензивной эффективности и переносимости препаратов на основе валсартана. Из таблицы видно, что чуть менее 5000 пациентов были изучены в рамках данных исследований, что сопоставимо со всей программой регистрационных исследований препарата Эксфорж.

Первым из опубликованных было исследование В.И.Подзолкова и соавт., цель которого заключалась в изучении антигипертензивной эффективности, переносимости и приверженности лечению валсартаном в качестве моно- или комбинированной терапии у курящих пациентов с АГ в сравнении с некурящими [8]. В данном проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании приняли участие 114 врачей из 81 медицинского учреждения России. В исследование были включены 650 пациентов, из них курящих – 268 (41,2%), некурящих – 382 (58,8%). Средний возраст пациентов составил 53,9±0,4 года. Оценка эффективности терапии проводилась по снижению систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) у курящих пациентов в сравнении с некурящими. Начальная доза валсартана составляла 80 мг 1 раз в

Краткая характеристика российских исследований препаратов на основе валсартана

Первый автор публикации	Исследованный препарат	Пациенты, включенные в анализ, n	Название исследования	Публикации
Подзолков В.И.	Диован/Ко-Диован (валсартан и фиксированная комбинация валсартана и гидрохлоротиазида)	650	Диован у курящих пациентов	[8, 9]
Чазова И.Е.	Диован + амлодипин (свободная комбинация валсартана и амлодипина)	952	ЭКСТРА	[10, 11]
Карпов Ю.А.	Эксфорж (фиксированная комбинация валсартана и амлодипина)	2824	ЭКСТРА-2	[12, 13]
Чазова И.Е.	Эксфорж + ГХТЗ (фиксированная комбинация валсартана и амлодипина с возможным добавлением гидрохлоротиазида)	102	РЕГАТА-ЭКСТРА	[14–16]

сутки и могла быть увеличена по решению врача для достижения целевого уровня АД (максимальная суточная доза валсартана – 320 мг). Допускалось назначение комбинации валсартана с гидрохлоротиазидом, мог быть добавлен амлодипин (5–10 мг) или любой другой антигипертензивный препарат. Было отмечено значимое снижение САД и ДАД в каждой группе между 1-м и 2-м визитами. Среднее снижение САД в группе курящих составило 37,5 мм рт. ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов – 37,6 мм рт. ст. (p<0,01). Среднее снижение ДАД в группе курящих пациентов составило 18,5 мм рт. ст. (p<0,01), в группе некурящих пациентов — 15,9 мм рт. ст. (p<0,01). При этом не было выявлено значимых различий динамики САД и ДАД между группами. Тем самым были продемонстрированы одинаковые антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии у курящих пациентов с АГ в сравнении с некурящими. Интересно, что в рамках данного исследования было изучено влияние терапии на основе валсартана на сексуальную функцию с применением унифицированного сокращенного опросника у 312 включенных в исследование пациентов (56,9% мужчины, 43,1% – женщины) [9]. На фоне эффективной антигипертензивной терапии произошло значимое улучшение сексуальной функции и увеличение общей удовлетворенности сексуальной жизнью пациентов с АГ, что может иметь благоприятные отдаленные последствия в виде улучшения приверженности антигипертензивной терапии. Стоит отметить, что выраженный антигипертензивный эффект изученного режима преимущественно комбинированной терапии на основе валсартана не зависел от наличия такого общепризнанного фактора риска сердечно-сосудистых осложнений, как курение.

В дальнейшем в исследовании ЭКСТРА была предпринята попытка изучения антигипертензивной эффективности комбинации амлодипина и валсартана у широкого круга пациентов с АГ [10]. Данное исследование было также многоцентровым и являлось частью многонационального международного протокола. 952 пациента с АГ были набраны в России (из 2729 пациентов в мире) [11]. Средний возраст составлял 56 лет, 49,8% мужчины, 25,2% курильщики, 41,4% имели ишемическую болезнь сердца (ИБС), 28,4% – СН, 21% – СД, 92,3% получали антигипертензивную терапию до назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование [75,3% исходно получали ИАПФ, 60,7% – диуретики, 47,2% – β-адреноблокаторы (БАБ), 24% – АК]. Исходный уровень АД (171,8±17,4/101,5±9,3 мм рт. ст.) достоверно снизился на 41,8/20,6 мм рт. ст. (p<0,0001) в течение 12 нед лечения свободной комбинацией амлодипина и валсартана. Целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 76,5% пациентов. При этом в качестве сопутствующей терапии только 17,3% пациентов получали БАБ и 16,5% – диуретики, поскольку сопутствующая терапия была разрешена ввиду наблюдательного характера исследования. Снижение уровня АД было наименьшим у пациентов с АГ 1-й степени и наибольшим у пациентов с АГ 3-й степени. Таким образом, было продемонстрировано мощное снижение АД при применении комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики в России еще до появления фиксированной комбинации данных двух препаратов. Фактически задача исследования заключалась в изучении практической ценности применения комбинации БРА и АК в России, чтобы понять, насколько один препарат, состоящий из комбинации двух изученных компонентов может быть востребован в условиях реальной клинической практики.

Неудивительно, что следующим в этом ряду стало масштабное исследование ЭКСТРА-2 с включением чуть менее 3000 пациентов, которым была назначена фиксированная комбинация амлодипина и вал-

сартана после появления в России препарата Эксфорж [12]. Основная цель исследования заключалась в изучении антигипертензивной эффективности и переносимости препарата. Также как и предыдущее, данное исследование было многоцентровым и являлось частью многонационального международного протокола. Из 8336 пациентов, включенных в международную базу данных этого исследования [13], 2824 пациента с АГ были россиянами. Средний их возраст составил 55,7 года, 46,8% – мужчины, 24,9% – курильщики, 38,7% имели ИБС, 19,8% – СН, 18,8% – СД, 89,7% получали антигипертензивную терапию до момента назначения комбинации амлодипин/валсартан и включения в данное исследование (69,2% исходно получали ИАПФ, 49,0% – диуретики, 43,2% – БАБ, 33,2% – АК). Исходный уровень АД (167,5±16,2/100,1±9,2 мм рт. ст.) достоверно снизился на 38,9/19,6 мм рт. ст. (p<0,0001) в течение 12 нед лечения. Целевого уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. достигли 80% пациентов. У 577 (20,4%) пациентов был отмечен прием БАБ и у 372 (13,2%) – диуретиков в качестве сопутствующей терапии.

В ходе наблюдения большинство больных (2263 пациента, или 80,1%) получали стабильные дозы препарата Эксфорж. При анализе отмечено зависимое от дозы снижение САД и ДАД с наибольшим снижением АД у пациентов, получавших 10/160 мг амлодипина/валсартана соответственно (-44,5/-21,6 мм рт. ст., p<0,0001, n=694). Снижение АД при применении дозы 5/160 мг амлодипина/валсартана составило -37,7/-19,2 мм рт. ст. (p<0,0001, n=850), 5/80 мг – -34,1/-17,9 мм рт. ст. (p<0,0001, n=719). Вне зависимости от дозового режима средний уровень достигнутого АД к моменту завершения наблюдения составлял менее 140/90 мм рт. ст., что позволяет говорить о высокой эффективности всех изученных дозовых режимов. Снижение АД также зависело от его исходного уровня. Наименьшее снижение отмечено у пациентов с исходной 1-й степенью повышения (25,3/15,9 мм рт. ст.), а наибольшее – у пациентов с уровнем САД⩾200 мм рт. ст. (74,2/28,5 мм рт. ст.). У пациентов с исходным уровнем повышения АД, соответствующим 2-й и 3-й степени АГ, среднее его снижение составило 36,8/19,2 и 55,9/23,9 мм рт. ст. соответственно у пациентов с САД⩾190 мм рт. ст. – 65,7/26,2 мм рт. ст. У пациентов с изолированной систолической АГ уровень САД снизился на 31,6 мм рт. ст., а уровень ДАД – всего на 5,8 мм рт. ст. Эти данные показывают, что применение терапии на основе фиксированной комбинации амлодипина и валсартана позволяет добиваться оптимального снижения АД и достижения его целевого уровня. При этом эффективный контроль за уровнем АД при любой степени АГ при применении препарата в условиях реальной клинической практики оказался безопасным, поскольку всего было сообщено о 80 случаях нежелательных явлений у 68 (2,37%) пациентов.

Анализировать результаты исследований ЭКСТРА и ЭКСТРА-2 в отрыве друг от друга было бы неправильно, поэтому постараемся обобщить их результаты. Оба исследования показали высокую антигипертензивную эффективность терапии на основе комбинации БРА (валсартана) и АК (амлодипина), которые являются мировыми лидерами, каждый в своем классе. Поскольку оба исследования были наблюдательными и включение пациентов не было регламентировано, кроме наличия у всех пациентов диагноза АГ, на их примере можно проанализировать, у каких категорий пациентов врачи выбирали данную комбинацию для назначения. В обоих исследованиях около 40% пациентов имели ИБС, от 20 до 30% – ХСН, каждый пятый включенный врачами больной – СД типа 2, и, что самое главное, подавляющее большинство включенных пациентов (до 90%) ранее уже получали какую-либо антигипертензивную терапию. Если просуммировать процент назначения отдельных классов антигипертензивных препаратов в составе предшествующей терапии, получается, что в среднем все пациенты получали по 2 антигипертензивных препарата до перевода их врачом на комбинацию амлодипина и валсартана. Отсюда вопрос: исходный уровень АД в обоих исследованиях на момент включения пациентов составил около 170/100 мм рт. ст., что однозначно говорит в пользу факта включения пациентов, у которых была неэффективна предшествующая терапия, что могло послужить поводом к замене ее на комбинацию амлодипин/валсартан. Однако при этом нельзя не учитывать тот факт, что, как это часто бывает в клинической практике, пациенты могли обращаться к врачу вследствие ухудшения самочувствия из-за неприменения назначенной им ранее антигипертензивной терапии. А причины возможной смены предыдущего лечения на исследуемую комбинацию могли быть различными. Так, при включении пациентов в исследование ЭКСТРА-2 врач отмечал причину назначения препарата Эксфорж. У 859 (30,4%) пациентов такой причиной послужила неэффективность предшествующей монотерапии, у 1673 (59,2%) – неэффективность предшествующей комбинированной терапии и только у 430 (15,2%) причиной послужили проблемы с переносимостью предшествующей терапии и у 245 (8,7%) пациентов были другие причины. У одного пациента могло быть несколько причин назначения препарата вместо предшествующей терапии. Таким образом, получается, что большинство пациентов были переведены на Эксфорж с комбинированной антигипертензивной терапии. Это тем более интересно, если обратиться к Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ 2010 г., которые не предполагают переход от одной неэффективной комбинированной терапии к другой.

В рекомендациях четко указано, что при назначении двухкомпонентной терапии при недостижении целевого уровня АД на низкой дозе следует увеличить ее до полной и при недостижении целевого АД при полнодозовом режиме добавить третий препарат. Действительно, в обоих исследованиях врачи могли назначать сопутствующую антигипертензивную терапию. Учитывая высокую частоту ИБС среди включенных в исследование пациентов, неудивителен тот факт, что у практически каждого пятого больного в качестве сопутствующей терапии были отмечены БАБ. Диуретики также часто назначали в качестве сопутствующей терапии, чуть в большем проценте пациентов при изучении свободной комбинации (16,5%) и чуть в меньшем (13,2%) – при фиксированной комбинации амлодипина и валсартана. Основной результат обоих исследований – среднее снижение САД и ДАД – был практически одинаков: среднее снижение составило примерно 40/20 мм рт. ст. Это позволяет говорить о возможности достижения большинством пациентов целевого уровня АД, поскольку среднее достигнутое АД в обоих исследованиях составило около 130/80 мм рт. ст. При этом в исследовании ЭКСТРА-2 было отмечено достоверно лучшее достижение контроля АД пациентами – 80% против 76,5% (p=0,0208), что, однако не столь значимо клинически, учитывая возможность, применения сопутствующей антигипертензивной терапии в обоих исследованиях. В любом случае при применении комбинации амлодипина и валсартана в качестве базовой терапии абсолютное большинство пациентов достигли целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.), что подтверждает результаты проведенных регистрационных исследований в рамках клинической программы изучения препарата Эксфорж. Однако ценность этих данных скорее в том, что они получены в условиях реальной клинической практики в популяции пациентов с сопутствующей патологией, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и высокими цифрами

АД. И, пожалуй, самое главное то, что они получены в популяции российских пациентов с АГ, что позволяет использовать эти результаты в качестве доказательства эффективности препаратов именно у российских пациентов.

В описанных исследованиях заметна четкая тенденция к применению врачами комбинаций на основе валсартана в случае неэффективности какой-либо другой терапии. Тем более интересны результаты российского регистра неконтролируемой и резистентной АГ Российского Медицинского Общества по Артериальной Гипертонии (РМОАГ), в рамках которого было проведено исследование РЕГАТА-ЭКСТРА «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии» [14–16]. Результаты этого исследования были впервые опубликованы в 2011 г. [15, 16]. На первом этапе (Собственно регистр резистентной/неконтролируемой АГ, РЕГАТА-ПРИМА) была подробно проанализирована эпидемиология резистентной и неконтролируемой АГ в РФ [14]. Вторым этапом исследования РЕГАТА стало исследование РЕГАТА-ЭКСТРА – исследование эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина и валсартана (Эксфорж) у пациентов с неконтролируемой гипертензией (согласно критериям, принятым для проекта РЕГАТА, таковой считали не уступающую комбинации из представителей двух классов антигипертензивных препаратов в полной дозе) и резистентной гипертензией (т.е. не отвечающей на терапию комбинацией из 3 антигипертензивных препаратов, включающей диуретик). Пациентов, обследованных на 1-м этапе, которым, по мнению экспертов РМОАГ, было показано и назначено лечение фиксированной комбинацией амлодипина и валсартана (Эксфорж 5/80, 5/160 или 10/160 мг 1 раз/сут), включали во 2-й этап исследования. В исследовании участвовали 102 пациента с неконтролируемой/резистентной эссенциальной АГ (56 мужчин и 46 женщин, средний возраст 59,8±7,6 года), в том числе 38 (37,2%) пациентов с истинно резистентной АГ. Все пациенты относились к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Через 4 нед доза препаратов могла быть увеличена до 10/160 мг/сут и, кроме того, допускалось присоединение гидрохлоротиазида (до 25 мг/сут). Исходно 22 (21,6%) пациентам была назначена фиксированная комбинация амлодипина и валсартана в дозе 5/80 мг/сут, 42 (41,2%) – в дозе 5/160 мг/сут, 38 (37,2%) – в дозе 10/160 мг/сут. После 2-го визита 44 (43,1%) пациента продолжили прием фиксированной комбинации валсартана и амлодипина в дозе 5/160 мг/сут; 58 (58,9%) – в дозе 10/160 мг/сут. 45 (44,1%) больным был добавлен гидрохлоротиазид; в эту группу вошли все 38 больных истинно резистентной АГ. Применение фиксированной комбинации амлодипина и валсартана обусловило достоверное снижение АД, достигшее максимума к концу 12-й недели лечения. У 67,6% больных было достигнуто целевое АД, у 72,5% – целевое САД, у 96,1% – целевое ДАД. При этом среднее снижение АД составило 34,0±7,8/13,5±4,6 мм рт. ст. при исходном уровне 169±7,8/100,0±5,3 мм рт. ст. На эффективность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана не оказывали влияние курение и наличие СД типа 2. Основным выводом исследования стало то, что фиксированная комбинация амлодипина и валсартана может рассматриваться в качестве наиболее предпочтительной у больных неконтролируемой и резистентной АГ, у которых целенаправленно исключены ее вторичные формы. Но самый главный результат этого исследования в том, что в заведомо неблагоприятных условиях неконтролируемой и резистентной АГ изученная комбинация выдержала проверку и показала отличный антигипертензивный результат. Кроме того, вторым по важности результатом этого исследования является наглядная демонстрация необходимости применения трехкомпонентной антигипертензивной терапии на основе БРА, АК и диуретика у большого процента пациентов, которым требуются наиболее интенсивное вмешательство.

Рис. 1. Антигипертензивная эффективность терапии на основе фиксированной комбинации амлодипин/валсартан в российских наблюдательных исследованиях.

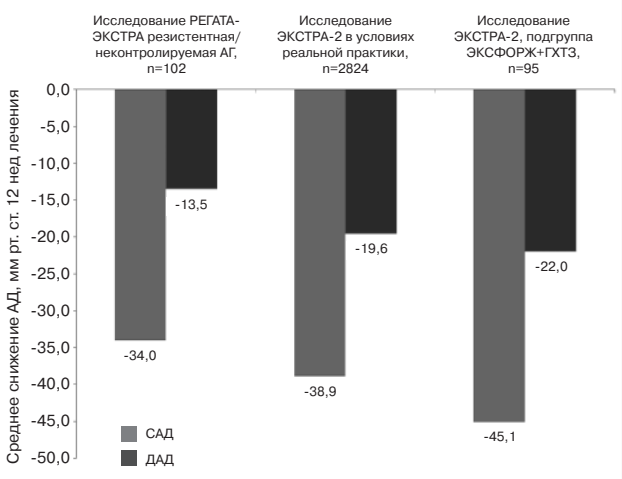
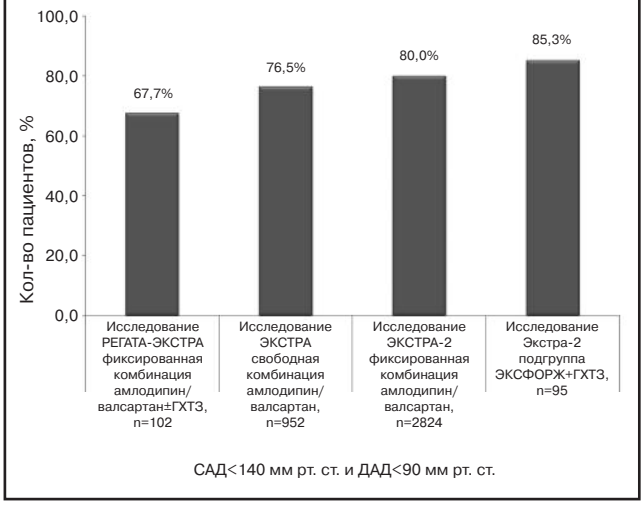


Рис. 2 Контроль АД при применении терапии на основе комбинации амлодипин/валсартан в российских наблюдательных исследованиях.



Понятно, что трехкомпонентные схемы лечения пациентов с АГ давно применяются в клинической практике российских терапевтов и кардиологов. В исследованиях ЭКСТРА и ЭКСТРА-2 терапия на основе амлодипина и валсартана часто дополнялась БАБ и в несколько меньшем проценте диуретиками. В исследовании РЕГАТА-ЭКСТРА изначально предпочтительной для лечения неконтролируемой АГ была комбинация амлодипина, валсартана и гидрохлоротиазида, оказавшаяся востребованной в 44% случаев. Дополнительный анализ пациентов из исследования ЭКСТРА-2, которым к Эксфоржу был добавлен гидрохлоротиазид, показал, что среднее снижение АД при применении трехкомпонентной схемы лечения составило 45,1/22,0 мм рт. ст., и контроля АД достигли 85,3% пациентов. Трехкомпонентная схема лечения добавила дополнительно 6/2 мм рт. ст. и 5,3% эффективности по снижению САД/ДАД и достижению контроля АД соответственно. Примечательно, что в упомянутом ранее регистрационном исследовании Ко-Эксфоржа, преимущество в эффективности трехкомпонентного препарата над двухкомпонентной терапией амлодипином и валсар-

таном также составило 6,3/3,2 мм рт. ст. Так в условиях российской клинической практики было получено подтверждение результатов международного клинического исследования.

Проанализировав описанные выше исследования и сопоставив данные по степени снижения АД (рис. 1) и достижению контроля за его уровнем (рис. 2), можно сделать следующие выводы:

– абсолютному большинству пациентов с АГ 2–3-й степени показана двухкомпонентная антигипертензивная терапия и комбинация валсартана либо с диуретиком, либо с АК и может быть использована в качестве высокоэффективной схемы лечения;

– трехкомпонентная терапия, включающая БРА (валсартан), АК (амлодипин) и диуретик (гидрохлоротиазид), позволяет добиться контроля уровня АД у большего количества пациентов, чем при использовании двухкомпонентных схем, и может быть использована при недостаточной эффективности таковых;

– применение фиксированных двух- и трехкомпонентных комбинаций максимально упрощает схему лечения, что потенциально может отразиться в лучшей приверженности пациентов назначенному лечению;

– эффективность и безопасность фиксированных двух- и трехкомпонентных комбинаций на основе валсартана изучена на достаточном количестве российских пациентов, что обеспечивает предсказуемость результатов лечения в условиях реальной клинической практики.

В заключение хотелось бы отметить, что целью обзора было не только и не столько желание показать преимущества конкретного представителя класса БРА и комбинаций на его основе. Авторы хотели отметить важность и однозначную необходимость проведения собственных российских исследований эффективности и переносимости антигипертензивных препаратов. Только опираясь на собственные данные можно уверенно говорить об их применимости к пациентам российского терапевта и кардиолога, задача которого – использовать все доступные и полноценно изученные средства для борьбы с национальной проблемой №1 – АГ. При этом не стоит забывать о важности использования именно рациональных комбинаций для лечения АГ, рекомендованных международными и российскими профессиональными обществами, занимающимися соответствующими проблемами.

Так, ЕОГ и РМОАГ относят комбинации БРА с диуретиком и БРА с АК к рекомендованным и рациональным для лечения АГ. ЕОГГ в качестве приоритетной трехкомпонентной схемы рекомендует комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) с АК и диуретиком. РМОАГ также относит комбинацию БРА, АК и диуретика к рекомендованным наряду с несколькими другими трехкомпонентными комбинациями. При этом, возвращаясь к вопросу повышения приверженности терапии, стоит особо отметить тот факт, что оба общества отдают предпочтение именно фиксированным комбинациям для лечения АГ в случае, когда требуется применение комбинированной антигипертензивной терапии. Только при следовании практическими врачами клиническим рекомендациям и стандартам лечения АГ, основанным на международных и собственных российских исследованиях, можно будет изменить к лучшему печальную статистику сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости в нашей стране.

Литература

1. Markham A, Goa KL. Valsartan. A review of its pharmacology and therapeutic use in essential hypertension. Drugs 1997; 54 (2): 299–311.

2. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667–75.

3. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003; 349: 1893–906.

4. Julius S, Kjeldsen SE, 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; 363: 2022–31.

5. Kjeldsen S, Aksnes, de la Sierra et al. Amlodipine and valsartan: calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. Therapy 2007; 4 (1): 31–40.

6. Langtry, Heather D, McClellan et al. Valsartan/Hydrochlorothiazide. Drugs 1999; 57 (5): 751–5.

7. Calhoun D et al. Efficacy and tolerability of triple combination with amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide compared to dual combination therapy in moderate to severe hypertensive patients. J Hypertension 2009; 27 (Suppl. 4.): S7, 1B.5.

8. Подзолков В.И. Булатов В.А. Вигдорчик А.В. Антигипертензивная эффективность валсартана у курящих в сравнении с некурящими пациентами с артериальной гипертензией: первые результаты российского многоцентрового открытого исследования. РФК. 2010; 1: 29–36.

9. Подзолков В.И. Булатов В.А. Вигдорчик А.В. Валсартан в повседневной клинической практике России: антигипертензивный эффект и влияние на сексуальную функцию у пациентов с артериальной гипертензией. РФК. 2010, 2: 166–72.

10. Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. Системные гипертензии. 2010. 2: 18–26.

11. Chazova IE, Dongre N, Vigdorchik A. Real-Life Safety and Effectiveness of Amlodipine/Valsartan Combination in the Treatment of Hypertension. Adv Ther 2011; 28 (2): 134–49.

12. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010; 4: 14–21.

13. Chazova IE, Dongre N, Vigdorchik AV. Real-Life Safety and Effectiveness of Amlodipine/Valsartan Single Pill Combination in the Treatment of Hypertension. J Clin Hypertens 2011; 13 (Suppl. 1): A78. Abstr. PO-157.

14. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Эпидемиологическая характеристика резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии в Российской Федерации. Системные гипертензии. 2010; 3: 34–41.

15. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия: проблема XXI века. Фарматека. 2011, 5: 10–5.

16. Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Вигдорчик А.В. Фиксированная комбинация валсартана и амлодипина в лечении резистентной и неконтролируемой артериальной гипертензии (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА-ЭКСТРА «РЕзистентная Гипертония АрТериАльная – ЭКСфорж в Терапии Резистентной Артериальной гипертензии»). Системные гипертензии. 2011, 1: 5–9.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат: амлодипин+валсартан: ЭКСФОРЖ (Новартис Фарма АГ)

Комбинированный препарат: амлодипин+валсартан+гидрохлоротиазид: КО-ЭКСФОРЖ (Новартис Фарма АГ)