

НОВЫЙ ВЕКТОР В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ:

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ – 2017

Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопroteкции, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию факторов риска. В недавно представленных новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ указывается, что целевым уровнем АД для всех пациентов стало меньше 130/80 мм рт. ст. Это связано в т. ч. с изменением классификации уровней АД и признания пациентами АГ всех взрослых лиц с АД 130/80 мм рт. ст. и выше. Необходимость не только более широкого проведения комбинированной терапии в лечении пациентов АГ, но и более раннего ее применения нашла весьма яркое подтверждение в этих новых рекомендациях по ведению пациентов АГ. Более широкое применение комбинаций, особенно в фиксированных дозах, как блокатора кальциевых каналов амлодипина, так и блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана в лечении АГ будет способствовать улучшению контроля АД, снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, рекомендации, целевые уровни АД, лечение АГ.

Yu.A. KARPOV, MD.Prof., National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow
NEW PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: 2017 AMERICAN GUIDELINES

The key goal in the treatment for patients with AH is to reduce the risk of cardiovascular complications through reaching the target level of arterial pressure (AP) and organ protection, treatment of concomitant diseases and correction of risk factors. The new US guidelines for the management of hypertension indicate that the target blood pressure level for all patients was less than 130/80 mm Hg. This is due, among other things, to changing the blood pressure levels classification and categorizing all adults with blood pressure of 130/80 mm Hg. and higher as having hypertension. The need for not only wider combination therapy for the treatment of hypertensive patients, but also its earlier commencement has been strongly confirmed by these new guidelines for the management of AH. The wider use of combinations, especially in fixed doses, such as the calcium channel blocker amlodipine, and the angiotensin II receptor antagonist olmesartan for the treatment of hypertension, will help improve blood pressure monitoring, reduce the risk of complications and increase the AH patients' life expectancy.

Keywords: arterial hypertension, recommendations, target blood pressure levels, treatment of hypertension.

Артериальная гипертония (АГ) широко распространена во многих странах мира, в т. ч. в России, достигая около 44% по данным большого эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [1]. Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопroteкции, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию факторов риска [2–4]. Необходимо выделить два основных терапевтических направления – выявление АГ и факторов риска, часто ассоциированных с ней, приводящих к развитию осложнений, и применение эффективной терапии. Причем не только медикаментозной, но и немедикаментозной, направленной на снижение неблагоприятного влияния факторов риска. Особое значение имеют раннее выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, нарушение углеводного обмена и др.) и их эффективная коррекция с помощью адекватной терапии.

В современных рекомендациях четко указана последовательность действий врача, к которому за помощью

обратился пациент с повышенным уровнем АД (позднее у него был установлен диагноз АГ). Прежде всего, необходимо определить сердечно-сосудистый риск у конкретного пациента, а затем предпринимать шаги по снижению этого риска. Первостепенная роль, как уже отмечалось ранее, принадлежит контролю АД. До тех пор, пока не достигнут контроль уровня АД, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, несмотря на другие профилактические мероприятия, остается повышенным.

Согласно действующим европейским (2013) и российским (2015) рекомендациям, у больных АГ уровень АД должен быть меньше 140/90 мм рт. ст. с незначительными отклонениями в определенных группах пациентов, например у пациентов с сахарным диабетом меньше 140/85 мм рт. ст. [2, 3].

Однако в завершившемся исследовании SPRINT в конце 2015 г. было показано, что при выборе более низких целевых значений АД (систолическое АД менее 120 мм рт. ст.) у больных АГ, не страдавших сахарным диабетом (СД), но имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (легкая и умеренная ХПН, возраст старше 75 лет или 10-летний риск сердечно-сосудистых осложне-

Таблица 1. Европейские рекомендации по С-С-профилактике – 2016. Основные позиции по артериальной гипертонии – целевое АД

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано снижать САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ < 60 лет	I	B
У пациентов > 60 лет с АД > 160 мм рт. ст. рекомендовано снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст.	I	B
У активных пациентов < 80 лет целевое АД может рассматриваться < 140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. У некоторых из этих пациентов может рассматриваться АД < 120 мм рт. ст., если (очень) высокий риск и переносится многокомпонентная АД-снижающая терапия	IIb	B
У индивидуумов > 80 лет с исходным АД > 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст., поддерживая их хорошее физическое и умственное состояние	I	B
У ослабленных пожилых пациентов следует соблюдать осторожность в интенсивности лечения (количество АД-снижающих препаратов) и целевого АД, тщательно мониторируя клинические эффекты лечения	IIa	B

ний 15% и более по Фрамингемской шкале) удается добиться дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%, включая снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [4]. Эти и другие данные стали основанием для внесения изменений в Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г., в которых впервые было указано, что у активных пациентов младше 80 лет в качестве целевого АД может рассматриваться < 140 мм рт. ст. при хорошей переносимости лечения, а у некоторых из этих пациентов с высоким и очень высоким риском при переносимости многокомпонентной АД-снижающей терапии может рассматриваться АД < 120 мм рт. ст. (табл. 1) [5].

В недавно представленных новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ (совместные рекомендации от имени 11 медицинских обществ) указывается, что целевым уровнем АД для всех пациентов стало меньше 130/80 мм рт. ст. (табл. 2) [6]. Это связано в т. ч. с изменением классификации уровней АД и признания пациентами АГ всех взрослых лиц с АД 130/80 мм рт. ст. и выше (табл. 3). Указывается, что следует АД разделять на следующие категории – нормальное, повышенное и АГ 1-й и 2-й степени для профилактики и лечения высокого АД. Достижение целевого уровня АД остается первым и самым главным индикатором эффективности лечения. Если эти изменения будут в том или ином виде внесены в новые европейские рекомендации по АГ, работа над которыми идет в настоящее время, а их представление ожидается в июне 2018 г., это означает, что значительное число пациентов окажется вне контроля и указывает на необходимость еще большей интенсификации антигипертензивной терапии и, соответственно, повышения удельного веса комбинированных схем лечения.

В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия становится одним из основных направлений в ведении пациентов с АГ. Наряду с ранее продемонстрированными преимуществами комбинированной терапии в достижении контроля АД, результаты исследования SPRINT показали принципиальную возможность еще большей частоты снижения давления за счет интенсификации именно комбинированной терапии [4]. В этом исследовании среднее число гипотензивных препаратов, получаемых в расчете на одного пациента, составило 1,8 в группе стандартных целевых уровней (систолическое АД 135–139 мм рт. ст.) и 2,8 в группе интенсивного снижения АД (целевое систолическое АД менее 120 мм рт. ст.). Широкое использование комбинированной терапии, в т. ч. в форме фиксированных комбинаций, поддерживается действующими российскими и европейскими рекомендациями по АГ (класс рекомендаций 2б), а в новых американских рекомендациях комбинированная терапия у пациентов с АД больше 140/90 мм рт. ст. получила еще более высокий класс рекомендации – 1 [6]. У больных высокого риска рекомендуется рассмотреть комбинированную гипотензивную терапию в качестве стартовой (табл. 4). Следует отметить, что пациенты, которые обра-

Таблица 2. Рекомендации по ведению АГ АСС/АНА/ААРА/АВС/АСРМ/АГС/АРНА/АШН/АСПС/НМА/РСНА – 2017: заключение по уровням АД и целям фармакологической терапии

Клиническое состояние (я)	Уровень АД, мм рт. ст.	Целевой уровень АД, мм рт. ст.
Общие		
Клиническое ССЗ или 10-летний риск ССС3 ≥ 10%	≥130/80	<130/80
Без клинических проявлений ССЗ или 10-летний риск ССС3 < 10%	≥140/90	<130/80
Пожилые (65 лет и старше; в амбулаторных условиях, проживающие в обществе, вне социальных заведений)	≥130(САД)	<130 (САД)
Специфические коморбидные состояния		
Сахарный диабет	≥130/80	<130/80
Хроническая болезнь почек	≥130/80	<130/80
ХБП после почечной трансплантации	≥130/80	<130/80
Сердечная недостаточность	≥130/80	<130/80
Стабильная ИБС	≥130/80	<130/80
Вторичная профилактика инсульта	≥140/80	<130/80
Вторичная профилактика инсульта (лакунарного)	≥130/80	<130/80
Поражение периферических артерий	≥130/80	<130/80
Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ССС3 – связанное с атеросклерозом сердечно-сосудистое заболевание; АД – артериальное давление; САД – систолическое АД. Hypertension-2017		

Таблица 3. Рекомендации по ведению АГ АСС/АНА/ААРА/АВС/АСРМ/АГС/АРФн/АШН/АСПС/НМА/РСНА – 2017: категории АД у взрослых

Категория АД	САД		ДАД
Нормальное	<120 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Повышенное	120–129 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Гипертензия			
Степень 1	130–139 мм рт. ст.	или	80–89 мм рт. ст.
Степень 2	>140 мм рт. ст.	или	>90 мм рт. ст.

Примечание. Индивидуумов с САД и ДАД в двух категориях следует квалифицировать по более высокой категории АД.
АД – артериальное давление (основывается на двух и более правильно проведенных измерениях в двух и более разных случаях в соответствии с правилами, указанными в разделе 4).
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.
Hypertension-2017

щаются в медицинские учреждения за помощью в связи с повышенным уровнем АД, как правило, характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском, грузом сопутствующих заболеваний, многочисленными факторами риска и зачастую развившимися органическими поражениями (гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение почечной функции и т. д.). Среди пациентов с АГ, обратившихся за медицинской помощью, по нашим расчетам, приблизительно 30% больных могут эффективно лечиться только одним антигипертензивным препаратом, а 70% больных потребует комбинированная антигипертензивная терапия.

Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления и органопротекция, лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска

Как уже отмечалось, выбор антигипертензивной терапии должен основываться на данных о сердечно-сосудистом риске. У пациента с относительно невысоким риском развития осложнений или небольшим повышением уровня АД можно начинать лечение с монотерапии. В то же время при высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений, при исходно высоких цифрах АД (уровень систолического АД \geq 160 мм рт. ст.), в большинстве случаев целесообразно начинать лечение или переводить больного на комбинированную антигипертензивную терапию. В новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ антигипертензивная терапия двумя препаратами первой линии разных классов, или в виде отдельных препаратов, или в фиксированной комбинации рекомендуется для взрослых с АГ 2-й степени и средним уровнем АД более чем на 20/10 мм рт. ст. выше целевого АД, т. е. при АД, равном или больше 150/90 мм

рт. ст. [6]. Таким образом, указывается необходимость более раннего начала комбинированной антигипертензивной терапии.

Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет не только более эффективно контролировать уровень АД, но и имеет целый ряд других преимуществ [7]. В частности, уменьшаются нежелательные эффекты, которые могут возникать при монотерапии. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет более эффективно предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у больных с повышенным уровнем АД. Назначение фиксированных комбинаций позволяет значительно повысить приверженность терапии, которая очень низкая у пациентов с АГ [3, 6].

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина АТ1 (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы. Чрезвычайно важен правильный выбор терапии, позволяющий значительно ускорить процесс достижения целевого уровня АД. В соответствии с рекомендациями, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности БРА и БКК, показаны в качестве первой линии терапии как в монотерапии, так и в комбинации [2, 3, 5, 6]. Наряду с этим, основой для создания и клинического использования фиксированной ком-

Таблица 4. Рекомендации по ведению АГ АСС/АНА/ААРА/АВС/АСРМ/АГС/АРФн/АШН/АСПС/НМА/РСНА – 2017: выбор начальной моно- или комботерапии в качестве стартовой при АГ*

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	C-EO	1. Начало антигипертензивной фармакотерапии двумя препаратами первой линии разных классов , или в виде отдельных препаратов, или в фиксированной комбинации, рекомендуется для взрослых с АГ 2-й степени и средним уровнем АД более чем на 20/10 мм рт. ст. выше целевого АД
Ila	C-EO	2. Начало антигипертензивной фармакотерапии с одним антигипертензивным препаратом является разумным у взрослых с АГ 1-й степени и целевым АД < 130/80 мм рт. ст. с титрованием дозы и последовательным добавлением других препаратов для достижения целевого АД

* Фиксированные комбинации антигипертензивных средств.
Hypertension-2017

бинации БРА олмесартана и БКК амлодипина стали данные многочисленных исследований по оценке антигипертензивного и органопротективного действия этих препаратов как в отдельности, так и вместе, а также по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении.

КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА И ОЛМЕСАРТАНА. ВЛИЯНИЕ ОЛМЕСАРТАНА НА УРОВЕНЬ АД У ПАЦИЕНТОВ АГ

Эффективность БРА олмесартана сравнивалась с плацебо в контролируемых исследованиях у пациентов АГ с 1-й и 2-й степенью повышения АД. Были проанализированы результаты 7 рандомизированных исследований, выполненных с применением двойного слепого метода в США и Европе. Учитывался процент достижения целевых уровней АД (снижение диастолического АД в положении сидя < 90 мм рт. ст.), снижение диастолического АД в положении сидя на 10 мм рт. ст., изменения диастолического АД от исходного уровня, число пациентов, ответивших на терапию снижением давления в положении сидя.

Из общего числа включенных 3055 пациентов 544 получали плацебо, 522, 562 и 195 – олмесартан медоксомил в дозе 10, 20 и 40 мг соответственно. Исходно средние показатели АД составили 160/104 мм рт. ст. Средний возраст пациентов составил около 55 лет (22–92), из них 80% – моложе 65 лет. После 8 недель лечения олмесартан был значительно более эффективен по сравнению с плацебо в достижении целевых уровней ДАД, изменении ДАД от исходного уровня уже на 2-й неделе лечения (рис. 1). Соотношение пациентов, достигших целевых уровней САД < 140 мм рт. ст. при применении плацебо и олмесартана 10, 20 и 40 мг, составило 20, 29, 34 и 34% через 2 недели лечения и 20, 41, 45 и 49% после 8 недель лечения ($p < 0,001$ vs плацебо) [8–27]. Среднее снижение САД через 2 недели лечения составило 4,62 мм рт. ст. у принимавших плацебо по сравнению с 11,6, 12,6 и 13,1 мм рт. ст. у принимавших олмесартан в дозе 10, 20 и 40 мг соответственно ($p < 0,001$). Через 8 недель лечения снижение САД составило 6,8 мм рт. ст. по сравнению с 16,0, 17,0 и 20,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) (рис. 2) [8, 9–25].

Все дозы олмесартана хорошо переносились, и частота нежелательных эффектов была сравнима с плацебо и не зависела от дозы препарата. Наиболее часто встречалась головная боль, преимущественно у принимавших плацебо. Достоверных изменений лабораторных показателей не отмечалось.

В крупнейшем исследовании OLMEPAS (Германия) изучалась эффективность олмесартана (20 мг получали 70,9% участников) у 11 959

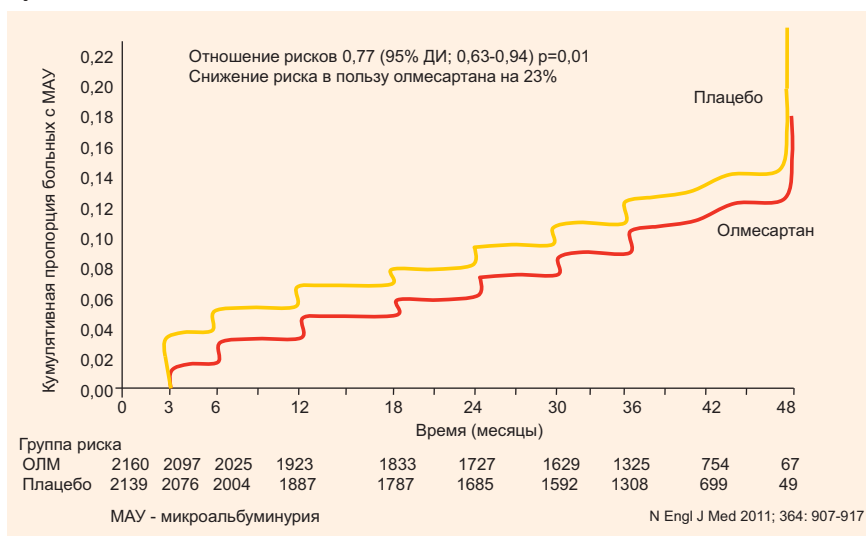
пациентов с АГ в течение 12 недель. К концу исследования снижение систолического и диастолического АД составило 28,4 и 14,2 мм рт. ст. соответственно. Если в начале исследования у 80,4% пациентов была умеренная и тяжелая АГ, то в конце только у 7,2%. Не было зафиксировано случаев гипотензии после приема первой дозы или синдрома отмены после прекращения исследования [10–24].

В рамках сравнительных исследований олмесартан оказался более эффективным препаратом для снижения офисного АД и дневного диастолического АД при суточном мониторинге по сравнению с другими БРА (лосартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан) [5–11, 12–25] и показал себя таким же эффективным препаратом в плане снижения АД, как и амлодипин, фелодипин, атенолол, и более эффективным по сравнению с каптоприлом [13–25].

ВЛИЯНИЕ ОЛМЕСАРТАНА НА РИСК РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ АГ

В рандомизированном исследовании ROADMAP с участием 4447 пациентов с СД 2-го типа, нормоальбуминурией и по меньшей мере одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска оценивалась способность олмесартана увеличивать время до появления микроальбуминурии [14]. В период исследования (медиана наблюдения составила 3,2 г) пациенты принимали олмесартан или плацебо в дополнение к другим гипотензивным средствам, за исключением ингибиторов АПФ или других БАРов. Было показано снижение риска событий первичной конечной точки (время до появления микроальбуминурии) на 23% в группе олмесартана (отношение шансов 0,770; 95% ДИ: 0,630–0,941; $p = 0,0104$) (рис. 1). Сердечно-сосудистые осложнения (вторичные конечные точки) были зарегистрированы у 96 пациентов (4,3%) в группе олмесартана и у 94 пациентов (4,2%) в группе плацебо.

Рисунок 1. ROADMAP: появление МАУ в течение 48 мес. наблюдения у больных СД 2-го типа



ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА АД У ПАЦИЕНТОВ АГ

Входящий в состав препарата ФК амлодипин/олмесартан БКК амлодипин блокирует входящий трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов через потенциалзависимые каналы L-типа. Амлодипин обладает относительной вазоселективностью; механизм его антигипертензивного действия связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов с уменьшением периферического сопротивления сосудов и снижением АД, которое не сопровождается значимым изменением концентрации катехоламинов в плазме крови и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Применение амлодипина в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению скорости клубочковой фильтрации и усилению эффективного почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции и уровня протеинурии.

В многочисленных сравнительных клинических исследованиях было показано, что БКК по меньшей мере так же эффективны в контроле за уровнем АД, как и другие классы антигипертензивных препаратов. По сравнению с плацебо БКК снижают в среднем систолическое и диастолическое АД на 8,4/4,2 мм рт. ст. Однако есть и другие данные. В исследовании ASCOT цифры АД были ниже на протяжении всего исследования в группе получающих терапию на основе амлодипина по сравнению с группой больных, которые получали лечение на основе бета-блокатора атенолола [15]. В исследовании VALUE у гипертензивных больных с высоким сердечно-сосудистым риском терапия, основанная на амлодипине, была значительно более эффективна в контроле АД, чем основанная на БРА валсартане, а в группе амлодипина лучший контроль за уровнем АД достигался быстрее в течение первого месяца после начала лечения [16].

В настоящее время БКК показаны для первоочередного назначения с целью контроля АД лицам с бессимптомным атеросклерозом; с заболеваниями, связанными с атеросклерозом периферических артерий (перемежающаяся хромота); со стабильной стенокардией; с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС (недигидропиридиновые БКК); с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ); с изолированной систолической АГ (пожилые); при беременности [2, 3, 5].

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА РИСК РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ АГ

Эффективность амлодипина была изучена во многих клинических проектах, относится к числу наиболее часто применяемых БКК в клинической практике. Наряду с антигипертензивными свойствами, амлодипин способен оказывать вазопротективное и антиатеросклеротическое действие. Это свойство амлодипина подтверждено в исследованиях PREVENT и CAMELOT [17, 18]. Антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для лечения больных с АГ при сопутствующей ИБС.

С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ (основная цель в лечении этого заболевания) амлодипин продемонстрировал большой протективный потенциал в таких рандомизированных сравнительных исследованиях, как ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH [15, 16, 19, 20].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ «АМЛОДИПИН/ОЛМЕСАРТАН»

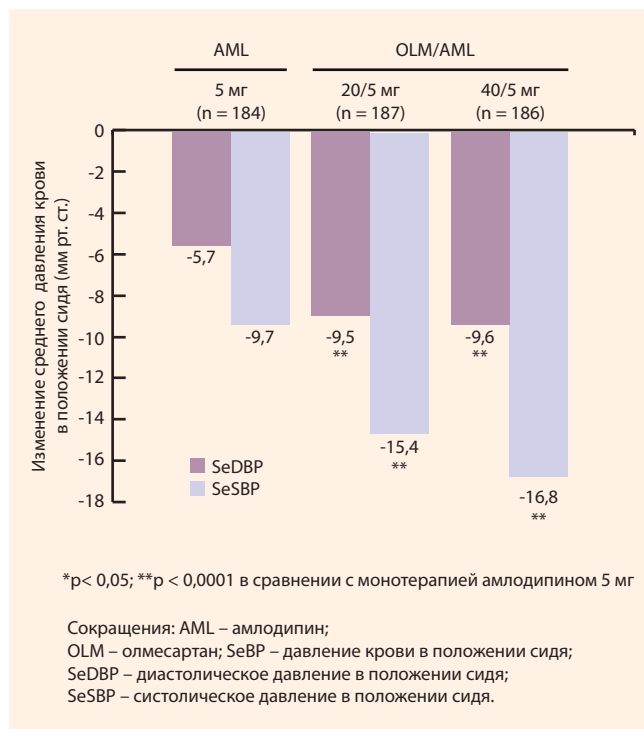
Комбинация двух действующих веществ обладает синергическим антигипертензивным действием, вследствие чего АД снижается в большей степени, чем при приеме каждого из них в отдельности. Эффективность комбинации «олмесартан/амлодипин» изучалась в трех ключевых рандомизированных исследованиях с использованием двойного слепого метода. В исследовании SOACH у 1940 пациентов с диастолическим АД 95–120 мм рт. ст. изучалась эффективность и переносимость комбинированной терапии олмесартаном в дозе 10, 20 или 40 мг и амлодипином в дозе 5 или 10 мг с использованием факториального дизайна [21]. Достижение целевых уровней АД через 8 недель в зависимости от дозы значительно чаще наблюдалось у пациентов, получающих комбинированную терапию (35,0–53,2%), в отличие от монотерапии олмесартаном (20,0–36,3%) и монотерапии амлодипином (21,1–32,5%) ($p < 0,005$, комбинированная терапия против монотерапии) по сравнению с плацебо (8,8%). Степень снижения систолического и диастолического АД зависела от применяемых доз амлодипина и олмесартана: -24/-14 мм рт. ст. (5/20 мг), -25/-16 мм рт. ст. (5/40 мг) и -30/-19 мм рт. ст. (10/40 мг).

Широкое использование комбинированной терапии поддерживается действующими российскими и европейскими рекомендациями по АГ (класс рекомендаций 2б), а в новых американских рекомендациях комбинированная терапия у пациентов с АД больше 140/90 мм рт. ст. получила еще более высокий класс рекомендации – 1

Периферические отеки наблюдались у 9,9% при монотерапии олмесартаном в дозе 20 мг, у 36,8% при монотерапии амлодипином в дозе 10 мг по сравнению с плацебо (12,3%). Головная боль наблюдалась у 2,5% при комбинированной терапии олмесартана 10 мг с амлодипином 5 мг и у 8,7% при монотерапии олмесартаном в дозе 20 мг по сравнению с группой плацебо (14,2%). Было показано, что комбинация олмесартана и амлодипина эффективна в достижении целевых цифр АД и хорошо переносится, а антигипертензивное действие комбинации олмесартана с амлодипином развивается, как правило, в течение первых двух недель терапии.

Следующим этапом стало изучение эффективности олмесартана плюс амлодипин у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, не ответивших адекватно на монотерапию

Рисунок 2. Комбинированная терапия олмесартан/амлодипин в сравнении с монотерапией амлодипином – среднее изменение от базового уровня давления в крови в положении сидя после 8-недельного лечения в рандомизированном двойном слепом исследовании



амлодипином [22] или олмесартаном [23]. В одном из исследований (включено 1017 больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД, исходное АД составило 164/102 мм рт. ст.) после 8-недельной терапии амлодипином в дозе 5 мг пациенты, не достигшие целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст. (n = 755), были переведены на комбинированную терапию олмесартаном в дозе 10–40 мг, что привело к дополнительному снижению систолического и диастолического АД через 8 недель на 16,8 и 9,6 мм рт. ст. соответственно (рис. 2) [22]. Целевые значения АД (< 140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и < 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) были достигнуты у 29,9% в группе монотерапии амлодипином в дозе 5 мг, 53,5% – в группе комбинации «амлодипин/олмесартан» в дозе 5/20 мг и 50,5% – в группе получавшей 5/40 мг.

Данные из многоцентрового рандомизированного исследования с использованием двойного слепого метода показали, что присоединение амлодипина к олмесартану привело к дополнительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у большего количества пациентов с умеренной и тяжелой АГ по сравнению с монотерапией олмесартаном [23]. После 8 недель терапии дополнительное снижение диастолического и систолического АД при приеме комбинации «олмесартан/амлодипин» 20/5 мг по сравнению с монотерапией олмесартаном 20 мг было 2,7 мм рт. ст. (p < 0,0006) и 5,3 мм рт. ст. (p = 0,0001) соответственно. Наряду с этим, число пациен-

тов, достигших целевого уровня АД, было значительно больше в группе лиц, получавших комбинацию (44,5%), по сравнению с пациентами с монотерапией олмесартаном (28,5%) (p < 0,0011).

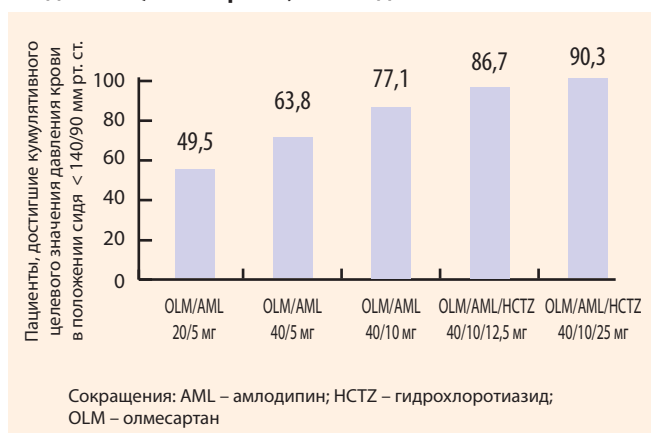
В двух других исследованиях оценивали эффективность титрации олмесартана/амлодипина у пациентов АГ. В исследовании BP-CRUSH (Blood Pressure Control in All Subgroups with Hypertension) оценивали частоту достижения целевого уровня АД у пациентов, не контролируемых адекватно АД на антигипертензивной монотерапии, переведенных на терапию олмесартаном/амлодипином (рис. 3) [24]. В исследовании AZTEC (AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reduction and Control) с использованием метода суточного мониторирования АД определили эффективность фиксированной комбинации «олмесартан/амлодипин» в течение 24 часов после приема препарата у пациентов с неэффективной монотерапией амлодипина [25].

Применение фиксированной комбинации БКК амлодипина и БРА олмесартана существенно улучшает контроль АД, оказывает органопротективное действие и значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий

Было показано, что при применении фиксированной комбинации «амлодипин/олмесартан» 1 раз в сутки антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, при этом остаточное/пиковое отношение для систолического АД и диастолического АД варьировало от 71 до 82%. Антигипертензивный эффект не зависел от возраста и пола, а также от наличия у пациентов СД. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации 5/40 мг сохранялась в течение одного года применения.

Фиксированная комбинация амлодипина с олмесартаном показана пациентам с АГ при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином и доступна в дозах 5/20, 5/40, 10/40 мг.

Рисунок 3. Доля пациентов, достигших кумулятивного целевого значения давления крови в положении сидя < 140/90 мм рт. ст., в исследовании BP-CRUSH



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость не только более широкого проведения комбинированной терапии в лечении пациентов АГ, но и более раннего ее применения нашла весьма яркое подтверждение в новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ (совместные рекомендации от имени 11 медицинских обществ). Применение фиксированной комбинации БКК амлодипина и БРА олмесартана существенно улучшает контроль АД, оказывает органопротективное действие и значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий. Комби-

нация в разных дозах хорошо переносится, что наряду с высокой эффективностью будет повышать приверженность терапии. Эти данные во многом совпадают с главной целью в лечении АГ – снижение сердечно-сосудистого риска. Более широкое применение таких комбинаций в лечении АГ будет способствовать увеличению продолжительности жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных АГ. *Кардиология* 2014, 10: 4-12. /Chazova IE, Zhernakova YuV, Oschepkova EV, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with AH. *Kardiologiya* 2014, 10: 4-12.
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 5-30. /Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hypertension of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*, 2015, 1 (10): 5-30.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 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*, 2013, 31(7): 1281–1357.
4. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103-16.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/ Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2315–2381.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison, Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, Mac Laughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC*, 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010, 55: 399–407.
8. Puchler K, Laies P, Stumpe K. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens*, 2001, 19(Suppl.): S41-S48.
9. Punzi HA. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7: 229-239.
10. Norwood D, Branch E, Smith B et al. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review. *Drug Forecast.*, 2002, 27: 611-618
11. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest*, 2003, 23: 419-430.
12. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens*, 2001, 3: 283-291.
13. Williams P.A. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19(suppl. 2): 300.
14. Haller H, Sadayoshi I, Izzo JL, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 907-17.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 895-906.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet*, 2004, 363: 2022-31.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*, 2000, 102: 1503-1510.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 292: 2217-2226.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288: 2981-2997.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, 359(23): 2417-28.
21. Chrysant S, Melino M, Karki S, Lee J, Heyman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebocontrolled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*, 2008, 30(4): 587–604.
22. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(1): 11–25.
23. Barrios V, Brommer P, Haag U, Calderon A, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus amlodipine increases efficacy in patients with moderate-to-severe hypertension after monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(7): 427–439.
24. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. Effects on BP control of amlodipine/olmesartan medoxomil, with or without hydrochlorothiazide, in patients not controlled by prior antihypertensive monotherapy (late breaker at the American Society of Hypertension 25th Annual Scientific Meeting, New York). *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010, 12(7): 536.
25. Punzi H, Neutel JM, Kereiakes DJ, et al. Efficacy of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with hypertension: the AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reductions and Control (AZTEC) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 4(4): 209–221.