

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА, АМЛОДИПИНА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

И.М. Соколов\*, Н.А. Железнякова

Саратовский Государственный Медицинский Университет им В.И. Разумовского.  
410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

**Эффективность фиксированной комбинации валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида в комплексной терапии пациента очень высокого кардиоваскулярного риска**

И.М. Соколов\*, Н.А. Железнякова

Саратовский Государственный Медицинский Университет им В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Высокая распространённость артериальной гипертензии в сочетании с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском определяют необходимость широкого применения комбинированной терапии. Современные подходы к выбору компонентов комбинации антигипертензивных средств опираются на эффективность последних, показанную в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях. Тройная комбинация антагониста кальция, блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика рассматривается в качестве оптимального варианта терапии пациентов при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца для снижения кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** фиксированная комбинация, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, стенокардия, артериальная гипертензия.

**РФК 2011;8(1):68-74**

**Efficacy of fixed combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in complex therapy of the patient of very high cardiovascular risk**

I.M. Sokolov\*, N.A. Zheleznyakova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskii. Bolshaya Kazachia st. 112, Saratov, 410012 Russia

The high prevalence of arterial hypertension in association with high and very high cardiovascular risk requires widespread use of combined therapy. Current approaches to selection of combination components of antihypertensive drugs are based the efficacy of these drugs proven in multicenter randomized clinical trials. The triple combination of calcium antagonist, angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic is regarded as the best option for combined therapy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease to reduce cardiovascular risk.

**Key words:** fixed combination, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, angina, arterial hypertension.

**Rational Pharmacother. Card. 2011;8(1):68-74**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsim@bk.ru

Достижение контроля уровня артериального давления (АД) — одно из кардинальных направлений профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Значительная распространённость артериальной гипертензии (АГ) в России (39,5% населения, по данным С.А. Шальной и соавт. [1]), с одной стороны, и высокая доля больных АГ высокого и очень высокого риска ССО, с другой, определяют несомненную сложность решения этой важнейшей задачи. В отечественных и международных рекомендациях неоднократно подчёркивалось, что поддержание нормального уровня АД возможно только при условии использования для лечения больных АГ высокого кардиоваскулярного риска комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). При этом оптимальным представляется применение именно фиксированных комбинаций, позволяющих добиться лучшей приверженности пациента лечению, контроля уровня АД и, наконец, улучшения прогноза, особенно в условиях коморбидной патоло-

гии. Экспертами РМОАГ в 2010 г. [2] в дополнение к уже традиционным рациональным комбинациям двух АГП впервые предложены предпочтительные «тройные» комбинации:

- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА)+дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)+бета-адреноблокатор (БАБ);
- ИАПФ/АРА+АК+диуретик;
- ИАПФ/АРА+диуретик+БАБ;
- дигидропиридиновый АК+диуретик+БАБ.

Среди предложенных комбинаций наиболее многообещающей представляется сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или АРА) с тиазидным диуретиком (в малой дозе) и дигидропиридиновым АК. Упомянутая комбинация представлена лекарственным препаратом Ко-Эксфорж (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг или 10 мг амлодипина+160 мг валсартана+12,5 мг гидрохлоротиазида).

Высказанная позиция объясняется следующим образом. Указанная «тройная» комбинация, по сути, является сочетанием двух наиболее востребованных двойных комбинаций АГП последнего десятилетия: ИАПФ/АРА+диуретик и ИАПФ/АРА+АК.

*Сведения об авторах:*

**Соколов Иван Михайлович** — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

**Железнякова Наталия Александровна** — к.м.н., ассистент той же кафедры

О достоинствах пары ИАПФ+диуретик написано довольно много, эта комбинация по-прежнему столь же востребована и вполне заслуженно считается классическим вариантом лечения АГ. Вместе с тем, результаты ряда международных исследований, таких как ASCOT и особенно ACCOMPLISH, заставляют по-новому взглянуть на перспективы сочетания антагониста кальция и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В испытании ACCOMPLISH было показано, что при сравнении двух режимов комбинированной терапии АГ (ИАПФ бенazeприл+диуретик против ИАПФ бенazeприл+АК) дополнительное снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности и осложнений при приеме комбинации блокатора РААС+АК по сравнению с комбинацией блокатор РААС+диуретик составило 20% [3]. Эти данные представляются очень важными в контексте формирования приоритетов для практикующих врачей при выборе окончательного варианта комбинированной антигипертензивной терапии. На основании полученных результатов ACCOMPLISH [3] вполне логично заявить, что улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ высокого риска связано с присоединением к ИАПФ бенazeприлу именно амлодипина (!). Поэтому, несомненно, актуальным становится выбор внутри объединённой группы блокаторов РААС (ИАПФ и сартаны) партнёра для АК, поиск компонента комбинации, обладающего столь же внушительной доказательной базой, как и сам амлодипин. Действительно, «за плечами» амлодипина успешные исследования CAPE [4] и CAPARES [5] (антиишемическое действие), PRAISE [6] (улучшение прогноза при хронической сердечной недостаточности [ХСН]), PREVENT [7], CAMELOT и NORMALISE [8] (антиатеросклеротическое действие), TONMS [9], ACCT [10] и ALLHAT [11] (антигипертензивное действие) и, наконец, VALUE [12] и ASCOT [13] (снижение риска ССО). Нам представляется, что объединение в составе препарата Ко-Эксфорж тиазидного диуретика и амлодипина именно с валсартаном в полной мере соответствует принципам медицины, основанной на доказательствах. Доказательная база эффективности этого представителя АРА, пожалуй, наиболее внушительна. Значимый гипотензивный эффект препаратов из группы АРА не вызывает сомнений, в то время как способность влиять на кардиоваскулярный риск всё же требовала уточнения. В этом плане привлекают внимание исследования, доказавшие высокую органопротективную и прогностическую ценность валсартана.

В своё время именно валсартан оказался первым сартаном, зарегистрированным для лечения больных ХСН, по результатам исследования Val-HeFT [14].

Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и сахарном диабете 2-го типа показана в ис-

следованиях MARVAL [15] и SMART [16]. В каждом из этих испытаний препаратом сравнения выступал амлодипин, нефропротективное действие которого оказалась несравненно ниже.

В исследованиях Val-PREST и VALVACE показано, что терапия валсартаном уменьшает риск развития рестенозов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий [17,18].

Сравнение валсартана с амлодипином у пациентов с АГ и высоким риском ССО в двойном слепом рандомизированном исследовании VALUE [19], включавшем более 15 000 наблюдений, показало практически одинаковую гемодинамическую и клиническую эффективность.

По данным исследования VALIANT, в когорте пациентов высокого риска валсартан оказался столь же эффективным для вторичной профилактики ССО, как и ИАПФ каптоприл [20].

Ещё в одном исследовании пациентов с АГ и/или ИБС и/или ХСН (JIKI Heart Study) добавление к схеме лечения валсартана обеспечило снижение вероятности развития первичной точки (сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) на 39% ( $p=0,0002$ ). На фоне терапии валсартаном достигнуто также значимое снижение частоты первичных и повторных инсультов (на 40%;  $p=0,028$ ), госпитализации по причине ХСН (на 47%;  $p=0,029$ ), госпитализации по причине стенокардии (на 65%;  $p=0,0001$ ), случаев расслоения аорты (на 81%;  $p=0,034$ ) [21].

Исследование KYOTO HEART [22] на пациентах с неконтролируемой АГ высокого риска вновь показало выраженный общий кардиопротективный эффект валсартана, не связанный с его антигипертензивным эффектом. В группе, где валсартан добавлялся к стандартной терапии, отмечалось уменьшение частоты первичной точки [инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, ХСН, расслаивающая аневризма аорты, тромбоз артерий нижних конечностей, переход к гемодиализу] на 45% по сравнению с группой стандартной терапии ( $p<0,00001$ ). При этом между группами исследования и сравнения не было выявлено существенной разницы в контроле АД.

В исследованиях JIKI и KYOTO добавление валсартана к терапии, уже включавшей в себя АК (по статистике более 50% всех больных в испытаниях), ассоциировалось со значительным уменьшением частоты стенокардии напряжения [21,22]. Указанная тенденция позволяет говорить о перспективах совместного применения валсартана и АК у пациентов АГ и ИБС. Следует, однако, упомянуть, что исследования JIKI и KYOTO проводились открытым методом, что является несколько уязвимым при оценке их результатов.

К тому же, в России уже накоплен большой исследовательский и практический опыт применения фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в составе препарата Эксфорж. Так, в исследовании ЭКСТРА-2 [23], проведенном в условиях реальной практики на российской популяции пациентов, Эксфорж продемонстрировал эффективное и, главное, оптимальное снижение АД при любой степени артериальной гипертензии.

Всё вышеизложенное позволяет рассматривать препарат Ко-Эксфорж как фиксированную трёхкомпонентную комбинацию, объединяющую наиболее изученные представители АК и блокаторов РААС.

Далее приводим собственное клиническое наблюдение результатов включения препарата Ко-Эксфорж в комплексную терапию пациента, страдавшего ИБС и АГ с очень высоким кардиоваскулярным риском.

### Клиническое наблюдение

Пациентка Т, 73 года, поступила в отделение кардиологии с жалобами на давящие боли за грудиной с иррадиацией под левую лопатку длительностью около 10 мин, возникающие при ходьбе на 50 м и купирующиеся самостоятельно в покое или через 1 мин после приема нитроглицерина; частота возникновения болей до 5 раз/сут; одышку инспираторного характера, возникающую при ходьбе на 50-60 м и усиливающуюся в горизонтальном положении; интенсивные головные боли в затылочной области, сопровождающиеся шумом в ушах, слабостью на фоне повышения АД.

Из анамнеза известно, что с 50 лет стала отмечать появление головных болей в затылочной области на фоне эмоционального стресса или при изменении погодных условий, тогда же впервые было зарегистрировано повышение АД до 150 и 90 мм рт.ст. По поводу повышения АД не обследовалась, однако с гипотензивной целью эпизодически принимала Адельфан. У пациентки отягощена наследственность по АГ: мать страдала АГ и умерла в 54 года от инсульта.

В последующем десятилетии закономерно устанавливается 2 степень АГ, привычный уровень АД составляет 160-170 и 90 мм рт.ст. Вместе с тем профилактических мероприятий, направленных на выявление иных факторов риска либо коррекцию имеющегося стабильно повышенного АД, не проводилось вплоть до развития первого ССО, произошедшего в возрасте 62 лет. У больной впервые в жизни развился типичный коронарный приступ, с которым она госпитализируется в стационар с диагнозом острый передний распространенный Q-ИМ. После проведенного лечения и выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно: коронарные боли не беспокоили, хотя АД оставалось на привычно повышенном уровне (2 степень АГ). В постинфарктном периоде начат регулярный приём ле-

карственных средств: 125 мг/сут аспирина и 50 мг/сут атенолола. Указанную терапию трудно признать полноценной ни по результативности, ни по составу. Действительно, контроля АГ по-прежнему нет, равно как нет ни профилактики постинфарктного миокардиального ремоделирования, ни коррекции липидного обмена. Впрочем, на данном этапе ярких субъективных негативных проявлений болезни не было и сложившаяся ситуация большую устраивала. Манифестные признаки неизбежной в этих условиях сердечной недостаточности появились в 65-летнем возрасте: стала отмечать одышку инспираторного характера при физической нагрузке, проходящую в состоянии покоя. Первоначально одышка беспокоила при подъеме на 3-й этаж, но с течением времени толерантность к физическим нагрузкам снизилась. К сожалению, сбор информации осуществлялся только со слов пациентки в связи с отсутствием какой-либо сохранившейся медицинской документации. Предпринимаются попытки изменить проводимую терапию с учётом присоединившейся сердечной слабости и сохраняющейся гипертензии, однако назначение препаратов из группы ИАПФ невозможно из-за непереносимости (выраженный сухой кашель), а периодический приём диуретиков существующую симптоматику изменял недостаточно. Таким образом, в этот период больная получала лишь аспирин, атенолол и различные АГП при повышении АД до уровня, вызывавшего дискомфорт (головная боль). Понятно, что у больной с перенесённым ИМ, ХСН и неконтролируемой АГ подобная терапия не может существенно снизить кардиоваскулярный риск. Через 8 лет после коронарного эксцесса, завершившегося развитием ИМ, формируется стабильная стенокардия напряжения. Давящие боли за грудиной с иррадиацией под левую лопатку длительностью около 10 мин, возникающие при умеренной физической нагрузке (подъем на 2 этаж), купирующиеся самостоятельно в покое или после приема нитроглицерина. Присоединение последнего клинического синдрома (стенокардии) вынудило возобновить поиск оптимальной лекарственной терапии. Менялись лекарственные группы, пробовались различные АГП, используемые при повышении АД выше привычных значений (нифедипин короткого действия, метопролол тартрат, рилменидин и даже клонидин). В течение последнего года по рекомендации участкового врача сформирована относительно стабильная схема лечения: аспирин 125 мг раз/сут, спиронолактон 50 мг/сут, дженерики бисопролола (5 мг), амлодипина (5 мг), лозартана (50 мг) однократно. Ухудшение состояния в течение последних двух нед, когда на фоне стойкого повышения АД до 180-190 и 100-110 мм рт.ст. участились приступы коронарных болей, выросли признаки сердечной недостаточности, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, усилилась

слабость. Больная самостоятельно увеличила дозу амлодипина до 10 мг 1 раз/день, вернулась к многократному приёму разнообразных АГП при значительном повышении АД, однако, не отметив должного положительного эффекта, обратилась за медицинской помощью и была госпитализирована. Следует отметить, что пациентка вполне социально адаптирована, настроена на проведение лечения, хотя и подавлена психологически в силу малопродуктивного использования довольно значительного количества лекарственных средств.

Резюмируя, следует выделить несколько этапов развития данного состояния:

**Первый** – от выявления АГ до развития серьёзного атеротромботического события в коронарном бассейне (ИМ). Не занимаясь поисками причин происшедшего, констатируем отсутствие мероприятий по выявлению и коррекции иных факторов риска, реализацию принципа «есть симптом – есть лечение» (приём АГП при развитии головной боли на фоне гипертензии), использование пусть и комбинированного средства, но лишённого прогностической ценности.

**Второй** – постинфарктный период до манифестации ХСН. Ограничимся лишь оценкой содержания проводимой терапии. Из принятых направлений профилактики атеротромбоза (дезагреганты, статины, БАБ после инфаркта, блокаторы РААС) реализованы лишь два (аспирин и атенолол). Выше уже отмечалось отсутствие в терапии составляющих, направленных на борьбу с будущей ХСН.

**Третий** – от развёрнутой клинической картины ХСН до прогрессирования коронарных расстройств (нарастающая стенокардия напряжения). Обратим внимание, что один из четырёх рекомендованных при ХСН БАБ (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения, небиволол) бисопролол появился в составе комплексной терапии лишь в течение последнего года, по сути дела тогда же на постоянной основе стали применяться спиронолактон и АРА.

Объединяет все упомянутые выше периоды развития болезни отсутствие контроля за уровнем АД, недостижение целевых значений (на первом этапе < 140 и 90 мм рт.ст., затем < 130 и 80 мм рт.ст.).

**Объективно** при поступлении: общее состояние средней тяжести. Положение в постели активное. Акроцианоз. Отеков нет. Верхушечный толчок при пальпации определяется в 5-м межреберье на 1 см снаружи от левой срединно-ключичной линии, разлитой, резистентный. Перкуторно левая граница сердца совпадает с верхушечным толчком. Правая граница сердца по правой парастернальной линии. При аускультации сердца признаки ослабления первого тона на верхушке, там же мягкий систолический шум; акцент II тона на аорте. Частота сердечных сокращений 76/мин, АД

Таблица 1. Динамика биохимического спектра в течение 6 мес наблюдения

Показатели биохимии крови	Даты контроля	
	При поступлении	Через 6 мес регулярной терапии
Общий холестерин, моль/л	7,6	4,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,5	2,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,12	2,75
Триглицериды, ммоль/л	3,21	0,9
Коэффициент атерогенности	5,2	1,48
Общий билирубин, мкмоль/л	17,4	15,9
Мочевина, ммоль/л	7,9	7,1
Креатинин, мкмоль/л	103	97
Глюкоза, ммоль/л	4,1	4,5
АЛТ, ед/л	16	22
АСТ, ед/л	23	25
Калий, ммоль/л	4,6	4,2
Натрий, ммоль/л	146	143
Креатинкиназа общая, Ед/мл	102	83

190 и 100 мм.рт.ст. Нормостеническая форма грудной клетки. Над легкими при аускультации выслушивается жесткое дыхание, в нижних отделах легких с обеих сторон единичные влажные мелкопузырчатые незвучные хрипы. Частота дыхательных движений 18/мин. По другим органам патологии не выявлено.

**Данные дополнительных методов исследования.**

В общем анализе крови и мочи без патологии, в развёрнутом биохимическом анализе крови (табл. 1) гиперхолестеринемия и дислипидемия.

**Электрокардиограмма:** ритм синусовый с ЧСС 75/мин, признаки перенесённого ИМ передне-перегородочной и верхушечно-боковой локализации (рис. 1).

**По данным эхокардиографии (Эхо-КГ)** определялись умеренно выраженные атеросклеротические изменения стенок аорты, аортального клапана, фиброзного кольца и створок митрального клапана. Незначительная дилатация полости левого предсердия (конечно-систолический размер полости 4,3 см), умеренная дилатация левого желудочка (конечно-диастолический размер полости 5,3 см). Гипертрофия левого желудочка небольшой степени (диастолическая толщина стенок 1,28-1,33 см, индекс массы миокарда 132 г/м<sup>2</sup> по ASE). Умеренная митральная недостаточность. Участки акинезии, гипокинезии всех верхушечных, среднего переднего, среднего передне-перегородочного, среднего перегородочного, верхушечного переднего, верхушечного бокового сегментов. Глобальная сократимость левого желудочка снижена

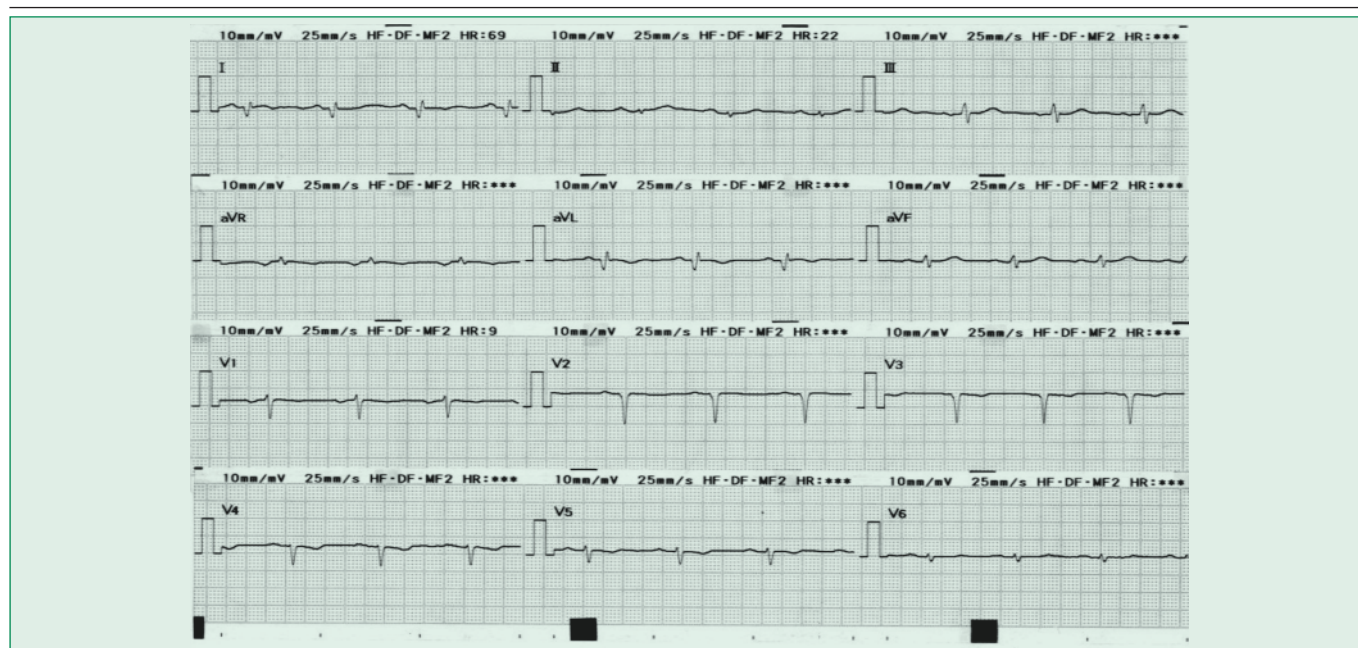


Рис. 1. ЭКГ пациентки при поступлении в стационар

(фракция выброса около 46% по формуле Симпсон). Признаки сердечной декомпенсации по малому кругу кровообращения (систолическое давление в правом желудочке 48 мм рт.ст.).

Проведённые суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ (СМЭКГ) констатировали стойкий характер гипертонии, наличие эпизодов ишемической депрессии сегмента ST в задней стенке левого желудочка (возникают при незначительной физической нагрузке (табл. 2 и 3).

На основании данных анамнеза, объективных результатов лабораторного и инструментального обследования был выставлен диагноз:

**Основное заболевание:**

ИБС: нестабильная стенокардия IA. Перенесенный

инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертония 3 степени, 3 стадии, риск очень высокий.

**Осложнение:** ХСН IIA стадии, III функционального класса.

Итак, длительная, по сути нелеченая АГ закономерно привела к присоединению нескольких ассоциированных состояний и осложнений, достигнув очень высокого риска развития фатальных ССО. В этой ситуации точный выбор составляющих комплексной терапии (в том числе и АГП) определяет уже не долгосрочный, а ближайший прогноз болезни.

Пациентке было назначено лечение с целью решения следующих основных задач:

- стабилизация коронарного кровотока и профилактика повторного инфаркта миокарда;

Таблица 2. Динамика результатов СМАД

Показатели СМАД	Период контроля			
	При поступлении	На 8 сут госпитализации	При выписке	Через 6 мес регулярной терапии
САД/ДАД среднее, мм рт.ст.	177/105	167/98	122/71	118/73
Степень снижения САД в ночные часы, % (норма 10-20%)	4	5	16	18
Степень снижения ДАД в ночные часы, % (норма 10-20%)	7	8	16	19
Систолический индекс за 24 ч, %	100	100	15	14
Диастолический индекс за 24 ч, %	89	80	4	5
Систолический ИВ за 24 ч, % (норма до 15%)	Неинформативен	Неинформативен	12,47	14,12
Диастолический ИВ за 24 ч, % (норма до 15%)	90,5	78	3,64	5,6
Максимальное САД/ДАД, мм рт.ст.	219/133	194/105	153/111	148/93
Утренняя скорость повышения САД, мм рт.ст./час (норма до 10)	28	22	13,5	8
Утренняя скорость повышения ДАД, мм рт.ст./час (норма до 10)	19,2	17	9,8	9

Таблица 3. Динамика результатов СМЭКГ

Показатели СМЭКГ	Период контроля		
	При поступлении	При выписке	Через 6 мес регулярной терапии
Ритм	Синусовый с ЧСС 66-88/мин	Синусовый с ЧСС 58-71/мин	Синусовый ритм с ЧСС 52-67 Единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы
Наличие ишемии	Ишемическая депрессия сегмента ST в задней стенке ЛЖ	Ишемическая депрессия сегмента ST в задней стенке ЛЖ	Нет
Длительность ишемии, мин/сут	25	11	Нет
ФК стенокардии	При незначительной физической нагрузке и соответствуют стенокардии напряжения III ФК	Безболевыми, возникают при физической нагрузке, соответствуют стенокардии напряжения II ФК	Нет

- компенсация течения ХСН;
- достижение целевого уровня АД.

Терапия включала в себя аспирин 125 мг 1 раз/день, фуросемид 40 мг/сут 1 раз/день внутривенно струйно на фоне инфузионной коррекции электролитов в течение 3 дн, спиронолактон 50 мг/сут, моксонидин 0,4 мг 1 раз/день, дженерические формы лозартана (100 мг/сут), амлодипина (5 мг 1 раз/сут) и аторвастатина (40 мг). По мере ликвидации застойных явлений в лёгких возобновлён приём БАБ (бисопролол в суточной дозе 10 мг). Данную терапию пациентка получала в течение 5 дн. На этом фоне состояние несколько улучшилось: уменьшилась одышка на фоне выполняемой нагрузки, уменьшилось количество коронарных болей, однако сохранялись жалобы на головные боли в затылочной области на фоне эпизодически повышающихся цифр АД преимущественно в ранние утренние часы.

На 8-е сут госпитализации проводится повторное СМАД (табл. 2): средние значения АД составили 167 и 98 мм рт.ст., степень снижения систолического (4%) и диастолического (7%) давления в ночные часы недостаточная (в норме 10-20%), максимальные значения АД – 194 и 105 мм рт.ст. Сохранявшиеся уровни АД требовали изменения схемы лечения. Принципиально возможно было, учитывая риск развития побочных явлений, продолжить титрацию выбранных АГП до достижения максимальной дозы (150 мг для лозартана, 20 мг для бисопролола, 0,8 мг для моксонидина, 10 мг для амлодипина) либо увеличить число членов используемой комбинации. Нами принято несколько иное решение: увеличить дозу АК амлодипина, заменить препарат из группы АРА и добавить тиазидный диуретик.

Выбрана тройная фиксированная комбинация Ко-Эксфорж, представляющая собой сочетание трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг

друга механизмом контроля АД: 10 мг амлодипина (АК), 160 мг валсартана (АРА) и 12,5 мг гидрохлоротиазида (тиазидный диуретик). Прочие компоненты комплексной терапии оставлены без изменения.

После проведенной коррекции отмечено значительное улучшение самочувствия: головные боли перестали беспокоить, на фоне выполняемой нагрузки (подъем на 3-й этаж) отсутствуют коронарные боли и одышка, установилась нормотония в течение сут. Перед выпиской (на 8 сут после включения в терапию препарата Ко-Эксфорж) осуществлены СМЭКГ и СМАД (таб. 2 и 3), подтвердившие удовлетворительный антиишемический и гипотензивный эффекты предложенной схемы лечения.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями продолжить прием аспирина 125 мг, аторвастатина 40 мг, спиронолактона 25 мг, Ко-Эксфорж 10/160/12,5 мг/сут, моксонидина 0,4 мг и бисопролола 10 мг.

Через 6 мес амбулаторного лечения больная была приглашена на обследование. На визите состояние удовлетворительное. Коронарные боли, одышка не возникают на фоне выполняемой нагрузки, головные боли не беспокоят. Цифры АД по дневнику самоконтроля пациентки за все время оставались на уровне 125-135 и 80 мм рт.ст. Стабильная нормотония явилась поводом для сокращения объёма антигипертензивной терапии – была произведена отмена моксонидина. Больная по-прежнему демонстрирует высокую приверженность лечению, обращая внимание на удобный приём лекарственных средств и их относительно небольшое количество.

**Объективно** общее состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски. Отеков нет. ЧСС 56 уд/мин, АД 120 и 75 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 12 в 1 мин. Живот мягкий,

безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ без существенной динамики. Результаты биохимического и инструментального исследований в табл. 2 и 3. Достигнуты целевые значения липидов. При СМАД средние значения АД составили 118 и 73 мм рт.ст. (за 24 ч), 120 и 78 мм рт.ст. (днём) и 116 и 68 мм рт.ст. (ночью). Степень снижения систолического (18%) и диастолического (19%) давления в ночные часы в пределах нормы (10-20%), максимальные значения АД — 148 и 93 мм рт.ст. (все эпизоды повышения соответствуют пометкам в дневнике о физической нагрузке).

На фоне выполняемой нагрузки ишемические изменения по результатам СМЭКГ не зарегистрированы.

**По данным Эхо-КГ,** в динамике отмечается улучшение в виде снижения давления в легочной артерии до 34 мм рт.ст., прочие же параметры без перемен.

Пациентке даны рекомендации продолжить прием подобранной схемы препаратов: Ко-Эксфорж 10/160/12,5 мг, бисопролол 10 мг, спиронолактон 25 мг, аспирин 125 мг и аторвастатин 40 мг 1 раз/сут.

Таким образом, комплексная терапия, центральным

звеном которой являлся препарат Ко-Эксфорж, позволила решить практически все поставленные задачи:

- достигнута стойкая нормализация цифр АД с отсутствием его пикового повышения в ранние утренние часы;
- компенсирована ХСН;
- отсутствует стенокардия напряжения, ликвидированы ишемические изменения при СМЭКГ;
- показатели липидного обмена поддерживаются на целевых значениях.

Немаловажно отметить, что использованная комбинация комфортна для больной, хорошо переносится и поддерживает её высокую приверженность лечению.

## Заключение

Для обеспечения контроля АД и эффективного воздействия на риск ССО весьма перспективным с точки зрения доказательной базы и накапливающегося опыта практического применения представляется использование сочетания тиазидного диуретика (гидрохлортиазид), АК (амлодипин) и АРА (валсартан), объединённых в препарате Ко-Эксфорж.

## Литература

1. Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Hypertension: Prevalence, awareness, taking antihypertensive medication and treatment efficacy in the population of the Russian Federation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2006; (4): 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; (4): 45–50).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1–31. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2: 1–31).
3. Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy In Patients Living with Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–2428.
4. Deanfield J., Detry J., Lichtlen P. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary heart disease: Double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE trial). *JACC* 1994; 26 (4): 1460–1467.
5. Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) study. *Am Heart J* 2003; 145: 1030–1035.
6. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107–1114.
7. Mancini G.B.J., Miller M.E., Evans G.W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). *Am J Cardiol* 2002; 89 (12): 1414–1416.
8. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. The CAMELOT/NORMALISE study. *JAMA* 2004; 18: 2217–2226.
9. Liebson P., Grandits G., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
10. Kloner R.A., Sowers J.R. Amlodipine cardiovascular community trial. *Am J Cardiol* 1996; 77: 713–722.
11. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967–1975.
12. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
13. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
14. Val-HeFT Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–57.
15. Viberti G. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure – Independent Effect. Wheeldon and for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. *Circulation* 2002; 106: 672–678.
16. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1581–1583.
17. Peters S., Gotting B., Trummel M. et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 93–97.
18. Peters S., Trummel M., Meyners W. et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. *Int J Cardiol* 2005; 98: 331–335.
19. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
20. McMurray J., Solomon S., Pieper K. et al. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction. An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 726–733.
21. Mochizuki S., Dahl B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431–1439.
22. Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. for the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J Hum Hypertens* 2008; 1–8.
23. Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vigdorichik A.V. on behalf of the research team. Efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of observational study of the Russian EXTRA-2. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4: 14–20. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии* 2010; 4: 14–20).

Поступила 26.12.2011

Принята в печать 30.01.2012