



Пырочкин А.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Коморбидный пациент с артериальной гипертензией: фокус на валсартан и фиксированные комбинации

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.08.2023

Принята: 28.08.2023

Контакты: morbid_ru@mail.ru

Резюме

В статье с позиций современных клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов, Европейского и Международного обществ по артериальной гипертензии рассматривается место комбинированной антигипертензивной терапии в лечении пациентов с хроническим повышением артериального давления. Особое внимание уделено обширной доказательной базе эффективности валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида. Продемонстрированы не только их высокие антигипертензивные свойства, но и благоприятное влияние на органопroteкцию и прогноз. Подробно обсуждаются предпочтительные сценарии выбора двойных фиксированных комбинаций с диуретиком и блокатором кальциевых каналов, показывая к назначению тройной фиксированной комбинации. Также оговорены вопросы монотерапии, повышения приверженности пациентов лечению путем назначения фиксированных комбинаций лекарственных средств, типичные ошибки в выборе лекарственных средств, что имеет важное значение для использования их врачами амбулаторного звена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, приверженность лечению, валсартан, амлодипин, гидрохлортиазид

Pyrochkin A.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Comorbid Patient with Arterial Hypertension: Focus on Valsartan and Fixed Combinations

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.08.2023

Accepted: 28.08.2023

Contacts: morbid_ru@mail.ru

Abstract

The article considers the place of combined antihypertensive therapy in the treatment of patients with chronic high blood pressure from the standpoint of modern clinical guidelines of the European Society of Cardiology, the European and International Societies for Arterial Hypertension. Particular attention is paid to the extensive evidence base for the effectiveness of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. Not only their high antihypertensive properties were demonstrated, but also a favorable effect on organ protection and prognosis. The preferred scenarios for choosing double fixed combinations with a diuretic and a calcium channel blocker, indications for prescribing a triple fixed combination are discussed in detail. Also discussed are the issues of monotherapy, increasing patient adherence to treatment by prescribing fixed combinations of drugs, typical errors in the choice of drugs, which is important for their use by outpatient doctors.

Keywords: arterial hypertension, fixed combinations, treatment adherence, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим общую смертность у женщин, и вторым после табакокурения у мужчин (2020 г.) [1]. В Республике Беларусь распространенность АГ составляет 24% среди женщин и 34% среди мужчин (2017 г.) [2]. Снижение систолического артериального давления (АД) на 10 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска смертности от всех причин на 13%, основных сердечно-сосудистых событий – на 20%, развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%, инсульта – на 27%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 28% [3]. При этом, по данным исследования STEPS (2020 г.), доля лиц с установленной АГ, принимающих с разной степенью эффективности лекарственные средства для коррекции повышенного АД, составляет всего 66% [4]. Одной из причин является недостаточная приверженность пациентов лечению при необходимости назначения двух, трех или более лекарственных средств, особенно при наличии коморбидной патологии.

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД: возраст (увеличение возраста ассоциировано с повышением частоты АГ и уровня АД, прежде всего систолического),

избыточная масса тела, наследственная предрасположенность (повышение АД встречается приблизительно в 2 раза чаще среди лиц, у которых один или оба родителя имели АГ), избыточное потребление натрия (>5 г/день), злоупотребление алкоголем и гиподинамия. Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей: повышением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса (минутного объема) и увеличением объема циркулирующей крови. Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной АГ являются активация симпатoadреналовой системы (реализуется преимущественно через альфа- и бета-адренорецепторы); активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.), инициируемое, в частности, гиперактивацией почечной РААС; нарушение мембранного транспорта катионов (натрия, кальция, калия); увеличение реабсорбции натрия в почках; дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, оксида азота, простациклина и др.); структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа, в том числе вследствие низкоинтенсивного неинфекционного воспаления; нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров); нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД; повышение жесткости крупных сосудов.

Согласно современным рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2018, 2021) [5, 6], Европейского общества артериальной гипертензии [34] и рекомендациям международного общества по АГ (ISH, 2020) [7] эффективное снижение АД и сердечно-сосудистого риска продемонстрировали такие классы антигипертензивных лекарственных средств, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) и бета-блокаторы (β -блокаторы), поэтому именно они показаны в качестве базисной антигипертензивной стратегии (см. рисунок).

Монотерапию АГ допустимо проводить при начальных проявлениях АГ I степени, относительно невысоком АД (до 150 мм рт. ст.), низком-умеренном риске, а также «хрупким» и очень пожилым пациентам (старше 80 лет). С назначения однокомпонентного лекарственного средства можно начать при плохой переносимости снижения АД и в некоторых конкретных клинических ситуациях, определяемых врачом и пациентом (ортостатическая гипотензия после перенесенной новой коронавирусной инфекции, миопатия после назначения кортикостероидной терапии). Однако злоупотребление монотерапией является одной из типичных ошибок фармакотерапии АГ.

Большинству пациентов следует начинать антигипертензивную терапию с комбинации 2 лекарственных средств, предпочтительно в форме 1 таблетки – фиксированные комбинации (ФК). В рекомендациях ESC не выделяются предпочтительные комбинации на начальном этапе лечения [5]. В рекомендациях ISH оптимальной следует рассмотреть низкодозную комбинацию блокатора системы РААС (иАПФ или БРА) с БКК большинству пациентов, а фиксированную комбинацию иАПФ или БРА с диуретиком – пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, с проявлениями ХСН, а также при непереносимости БКК в анамнезе [7].

При недостаточной эффективности следует титровать дозы компонентов лекарственных средств до максимальных или максимально переносимых.

Если АД не контролируется комбинацией двух лекарственных средств, рекомендуется использовать комбинации из трех лекарств, обычно ИАПФ или БРА с БКК и диуретиком, желательно в виде 1 лекарственной формы. Преимущества ФК заключаются во влиянии на различные механизмы патогенеза АГ, нейтрализации противодействующих механизмов (более выраженное снижение АД в сравнении с монотерапией, даже в максимальной дозе), повышении приверженности пациента лечению, уменьшении числа и степени проявлений побочных эффектов, снижении стоимости лечения, уменьшении числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, даже при АГ I степени, а также исключении возможности назначения нерациональных комбинаций. У пациентов, принимающих ФК лекарственных средств, в сравнении со свободными комбинациями, реже случаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события: острые коронарные синдромы, инфаркты миокарда (ИМ), транзиторные ишемические атаки, инсульты, ХСН, смертельные исходы и необходимость в проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), коронарного шунтирования [8]. На сегодняшний день повышение приверженности лечению рассматривается как более надежный и значимый способ повышения эффективности лечения и влияния на прогноз жизни пациентов с АГ, чем разработка новых лекарственных средств [9].



Лечебная стратегия АГ Treatment strategy for hypertension

При диагностировании истинно резистентной АГ к лечению рекомендуется добавить спиронолактон или, при его непереносимости, другие мочегонные средства (петлевой диуретик, особенно при прогрессировании ХБП), альфа-блокатор (может быть компонентом антигипертензивной терапии у мужчин с доброкачественной гипертрофией предстательной железы при неосложненном течении АГ), β -блокатор (бисопролол) или лекарственные средства центрального действия.

Основными показаниями к назначению β -блокаторов в составе комбинированной антигипертензивной терапии считаются хронические коронарные синдромы, перенесенный ИМ (в сочетании с аритмией, стенокардией, неполной реваскуляризацией, ХСН), острые коронарные синдромы, ХСН с ишемией миокарда, аритмией или тахикардией, фибрилляция предсердий (предотвращение, контроль ритма и частоты). β -блокаторы также показаны молодым женщинам, планирующим беременность, и беременным женщинам ввиду противопоказаний к иАПФ, БРА, диуретикам [34]. В рекомендациях Европейского общества артериальной гипертензии 2023 г. перечислены также другие состояния, где назначение бета-блокаторов может быть полезно: АГ с частотой сокращения сердца в покое >80 ударов в минуту, гипертензивные кризы при внутривенном введении, периоперационная гипертензия, большинство внесердечных хирургических вмешательств (предпочтительно бисопролол или атенолол), синдром удлиненного QT, обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии, чрезмерная прессорная реакция на физическую нагрузку и стресс, синдром гиперкинетического сердца, синдром постуральной ортостатической тахикардии, ортостатическая гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, портальная гипертензия при циррозе печени, глаукома, гипертиреоз, гиперпаратиреоз при уремии, мигрень, эссенциальный тремор, тревожные расстройства и посттравматическое стрессовое расстройство [34]. В других категориях пациентов с АГ β -блокаторы уступают другим классам антигипертензивных лекарственных средств во влиянии на общую смертность и основные сердечно-сосудистые события [10].

Не очень корректным является создание многокомпонентных схем лечения без включения диуретиков, назначение лекарств «резерва» в качестве терапии первой линии. Другими типичными ошибками в антигипертензивной терапии являются использование неадекватных доз лекарств, отказ от увеличения дозы при недостижении целевого уровня АД, использование лекарств короткого действия по потребности (каптоприл под язык, нифедипин), игнорирование коморбидных состояний и факторов риска (сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия, гиперурикемия, подагра, хроническая болезнь почек (ХБП), ХСН, необходимость в приеме нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) и т. д.), а также полипрагмазия [11].

Однако наряду с безусловными преимуществами ФК имеют и свои недостатки, главный из которых заключается в сложности подбора и титрования доз. С учетом огромного выбора зарегистрированных в Республике Беларусь антигипертензивных лекарственных средств следует обратить особое внимание на наличие полных линеек лекарств на основе блокаторов РААС, включающих формы выпуска в виде монотерапии, а также различные дозировки двойных ФК с БКК, диуретиком и тройные комбинации в виде 1 таблетки. Таковой линейкой лекарственных средств, без сомнения, является Вальсакор (валсартан) 80 и 160 мг, Валодип (амлодипин/валсартан) 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг, Вальсакор Н 80, 160 (валсартан/гидрохлортиазид 12,5 мг), Вальсакор НД 160 (валсартан/гидрохлортиазид 25 мг), а также тройная ФК



Ко-валодип (амлодипин/валсартан/гидрохлортиазид) 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг и 10/160/25 мг.

Благодаря профилю безопасности, сопоставимому с таковым у плацебо, прием БРА ассоциирован с наивысшей приверженностью лечению в сравнении с другими классами антигипертензивных лекарственных средств. Валсартан может быть назначен большинству пациентов, имеющих показания к монотерапии. В педиатрической практике назначается детям с 6 лет, практически не подвергается биотрансформации (около 20%), не нуждается в коррекции дозы у пациентов с ХБП до снижения клиренса креатинина (КК) <10 мл/мин. В соответствии с инструкцией по применению валсартан имеет максимальное из всех БРА количество зарегистрированных показаний, он может быть назначен при АГ, при ХСН и недавно перенесенном ИМ. При всех этих заболеваниях валсартан оказывает кардиопротективное действие и тем самым благоприятно влияет на прогноз. Об этом свидетельствуют результаты многих исследований, в частности VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction), Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [12–14]. Валсартан исследован более чем в 150 РКИ у пациентов на всех этапах сердечно-сосудистого континуума.

■ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЦЕНАРИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ АМЛОДИПИНА И ВАЛСАРТАНА

Амлодипин относится к дигидропиридиновым БКК III поколения и по праву является лидером своего класса, будучи в нем наиболее полно исследованным лекарственным средством, а также имеющим самый широкий круг показаний и дополнительных органопротективных свойств. Его эффективность и безопасность изучались более чем в 500 РКИ.

1. Наиболее рациональным представляется назначение амлодипина и валсартана при сочетании АГ с любыми проявлениями атеросклероза и ИБС: перенесенный ИМ, ЧКВ, атеросклероз брахиоцефальных артерий, стенокардия напряжения, микроваскулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия, стенокардия при ХСН, стенокардия на фоне брадикардии.

В исследовании CAMELOT было показано, что амлодипин в сравнении с эналаприлом и плацебо предотвращает прогрессирование атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий [15]. В исследовании VALIANT валсартан показал сопоставимую с иАПФ эффективность в снижении риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности, нефатального ИМ, развития ХСН [13]. В рекомендациях ESC по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в разделе блокады РААС указано, что БРА, предпочтительно валсартан, в качестве альтернативы иАПФ рекомендованы пациентам с сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка, особенно при непереносимости иАПФ (I B) [16]. В настоящее время большинство пациентов с острыми коронарными синдромами подвергаются ЧКВ с имплантацией стентов. В исследовании VALVACE было показано снижение развития повторного рестенозирования в ранее имплантированных стентах у пациентов с острыми коронарными синдромами, СД, получавших валсартан (в сравнении с иАПФ), с 34% до 20% [17]. Высокие дозы валсартана (160–320 мг/сут) оказались более эффективными в снижении частоты

рестеноза, чем начальные (80 мг/сут), 7% и 20% соответственно [18]. У пациентов с хроническими коронарными синдромами амлодипин может быть использован в качестве антиангинальной терапии при микроваскулярной и вазоспастической стенокардии [19]. При наличии ХСН со сниженной фракцией выброса в качестве антиангинальной терапии возможно использование только амлодипина и фелодипина (отсутствует в Республике Беларусь) [20]. При склонности к брадикардии амлодипин является лекарственным средством 1-го выбора, согласно алгоритму ESC, 2019 г. [19], поскольку дигидропиридиновые БКК способствуют некоторому увеличению частоты сердечных сокращений в начале лечения из-за рефлекторной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы.

2. Поскольку амлодипин обладает длительным антигипертензивным эффектом и имеет самый большой период полувыведения в классе БКК, достигающий 36–50 ч., в сочетании с валсартаном он показан для лечения АГ, протекающей с частыми внезапными подъемами АД, выраженной лабильностью АД. Такая тактика гораздо более оправдана, чем использование лекарств короткого действия (каптоприл под язык, нифедипин, моксонидин) при неконтролируемой АГ (неосложненный гипертензивный криз).
3. Амлодипин с валсартаном можно назначить на вечерний прием при склонности к повышению АД в ночное время или ранние утренние часы. Ночная АГ и изолированная ночная АГ чаще встречаются у пациентов пожилого возраста, ведущих сидячий образ жизни, при высокой температуре окружающей среды, бессоннице, ноктурии, посменной работе, большом потреблении соли, СД и ХБП. Суточный профиль АД (систолического по типу «night peaker» и диастолического по типу «non dipper») часто встречается у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна.
4. Дигидропиридиновые БКК вызывают существенно более выраженную дилатацию прекапилляров по сравнению с посткапиллярами, создавая тем самым градиент давления в микроциркуляторном русле и способствуя транссудации в ткани. Частоту развития и степень выраженности отеков лодыжек можно снизить, уменьшая дозу амлодипина и комбинируя его с валсартаном, который способствует дилатации венул и нормализации гидростатического давления в артериолах. Таким образом, данную комбинацию целесообразно применять у пациентов, у которых развились отеки нижних конечностей на монотерапии амлодипином. Уменьшение частоты развития данной нежелательной реакции, безусловно, будет способствовать повышению приверженности пациентов лечению.
5. У всех пациентов с ХБП диабетической и недиабетической этиологии рекомендовано снижение систолического АД до 130–139 мм рт. ст. Блокаторы РААС более эффективны в нефропротективном действии, снижении альбуминурии/протеинурии, чем другие антигипертензивные лекарственные средства. Нефропротективное действие имеет дозозависимый эффект, в лечении АГ следует тировать дозы до максимально переносимых или максимальных. В исследовании MARVAL у пациентов с СД 2-го типа и альбуминурией с наличием или отсутствием АГ валсартан более выраженно снижал уровень экскреции альбумина по сравнению с монотерапией амлодипином (на 36%; $p < 0,001$) [21]. В исследовании DROP доля пациентов с СД 2-го типа, у которых были достигнуты нормальные значения альбуминурии, составила 12,4% на фоне терапии валсартаном в дозе 160 мг/сут, 19,2% – в дозе 320 мг/сут и 24,3% – в дозе 640 мг/сут [22]. Использование высоких доз большинства иАПФ ограничено,



поскольку регламентировано инструкцией по медицинскому применению. Так, при КК от 80 до 30 мл/мин лизиноприл может быть назначен в максимальной суточной дозе 5–10 мг, <30 мл/мин – 2,5–5 мг, эналаприл – 5–10 мг и 2,5 мг, рамиприл – 5 мг. Периндоприл в дозе 5 (4) мг может быть назначен до КК >60 мл/мин и 2,5 (2) мг, в зависимости от соли, при КК <60 мл/мин. Такие дозы часто не обладают достаточным антигипертензивным эффектом, поскольку значительно меньше максимально разрешенных к использованию. Назначение валсартана не нуждается в коррекции дозы у пациентов с ХБП до снижения КК <10 мл/мин. Амлодипин же не нуждается в коррекции дозы по КК вовсе. Таким образом, пациенты с ХБП могут получать максимальные дозы амлодипина и валсартана, что обеспечивает выраженный антигипертензивный и нефропротективный эффекты.

6. В исследовании NAVIGATOR валсартан снизил риск развития СД 2-го типа у пациентов с установленным преддиабетом (инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак, повышение толерантности к глюкозе) на 14% за 5 лет наблюдения [23]. Метаболическая нейтральность амлодипина, отсутствие влияния на уровни глюкозы, мочевой кислоты и липидный профиль также хорошо известны, что делает применение комбинации амлодипина с валсартаном целесообразным у пациентов с СД, метаболическим синдромом, гиперурикемией, подагрой.
7. Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая аритмия у пациентов с АГ (>70%). АГ ответственна за 14% всех случаев развития ФП [24]. Назначение блокаторов РААС в качестве компонента антигипертензивной терапии рекомендовано пациентам с АГ с высоким риском ФП (например, при наличии ГЛЖ) для предупреждения ее развития [25]. В исследовании VALUE [12] частота впервые диагностированной ФП на терапии валсартаном снизилась на 16%, а персистирующей формы – на 32%. В исследовании Val-HeFT у пациентов с ХСН достигнуто снижение риска развития новых случаев ФП на 37% [14]. В то же время использование лозартана ассоциировано с увеличением количества пароксизмов ФП из-за гипотензии с возможным адренергическим рефлексом [26].
8. НПВС являются патогенетическим средством лечения острой и хронической боли, связанной с тканевым повреждением и воспалением. Многие пациенты с АГ вынуждены часто принимать НПВС, которые обладают способностью снижать эффективность некоторых антигипертензивных лекарств, активность которых связана с влиянием на функцию почек (диуретики), сердечный выброс (бета-адреноблокаторы), и особенно иАПФ [11]. Комбинированное назначение валсартана в качестве антигипертензивного и нефропротективного средства и амлодипина, представителя единственного класса лекарственных средств, не теряющих своей эффективности при совместном приеме с НПВС, позволяет достигать целевых цифр и препятствовать дестабилизации АГ у этой категории пациентов.

■ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЦЕНАРИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ВАЛСАРТАНА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА

1. Многие пациенты потребляют слишком много натрия, поступающего с солью (соответствует потреблению в среднем 9–12 г соли в день), и недостаточно калия (менее 3,5 г). Снижение потребления соли является важным немедикаментозным способом профилактики прогрессирования АГ. Тем не менее некоторые

пациенты не могут отказать себе в употреблении продуктов с высоким содержанием поваренной соли. Кроме того, выделяют солечувствительную форму АГ, критерием которой является повышение АД более чем на 5 мм рт. ст. или более 5% от среднего АД в ответ на солевую нагрузку [27]. Назначение ФК валсартана с гидрохлортиазидом позволяет увеличить суточную экскрецию натрия с мочой и более эффективно контролировать АД у данной категории пациентов.

2. Симптомы задержки жидкости проявляются у женщин, склонных к полноте, в период перименопаузы. Часто в попытке улучшить внешний вид такие пациентки прибегают к использованию форсированного диуреза с помощью петлевых диуретиков, принимая их 1 раз в неделю. В этот момент происходит резкая гиперактивация РААС, а также повышение вязкости крови с развитием склонности к тромбообразованию, что может быть опасным, особенно при сопутствующем применении гормональной заместительной терапии. Хроническое поступление низких доз тиазидного диуретика в составе ФК может уменьшить симптомы задержки жидкости без рикошетной активации РААС.
3. Фиксированная комбинация валсартана с гидрохлортиазидом целесообразна пациентам с АГ и ХСН с проявлениями задержки жидкости в организме (отеки, одышка). При ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка в исследовании Val-HeFT валсартан в отличие от плацебо статистически значимо уменьшал риск достижения комбинированной конечной точки (случаи госпитализации, связанные с ХСН, остановка сердца с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, необходимость введения инотропных препаратов или вазодилататоров) на 13,2%; $p=0,009$. Кроме того, в группе валсартана риск госпитализаций в связи с ХСН снизился на 27,5% ($p<0,001$) [14]. Тиазидные диуретики обладают более выраженным мочегонным эффектом, чем тиазидоподобные, и эффективнее устраняют симптомы задержки жидкости. Кроме того, пациенты с ХСН с целью улучшения прогноза должны принимать кроме блокаторов РААС или сакубитрила и валсартана еще бета-блокаторы (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат, небиволол), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) [20]. Чем выше доза блокаторов РААС и спиронолактона, тем лучше эффекты при ХСН, но существенно растет риск гиперкалиемии. Тиазидные диуретики выводят катионы натрия и калия, что позволяет снизить риск гиперкалиемии и назначить вышеуказанные средства в максимально переносимых или максимальных дозах. При ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (основная причина – АГ) отечный синдром также рекомендовано контролировать назначением диуретиков.
4. Валсартан с гидрохлортиазидом показан также пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также при непереносимости БКК в анамнезе [7]. Способность валсартана снижать риск инсульта убедительно продемонстрирована в исследовании VALUE [12]. Кроме того, валсартан обладает и церебропротективным эффектом. В частности, установлено, что валсартан улучшает когнитивные функции (кратковременную и долговременную память) у пациентов с АГ [28]. По влиянию на когнитивные функции БРА оказались более эффективным классом антигипертензивных лекарственных средств в сравнении с иАПФ, БКК, диуретиками и бета-блокаторами [29].



5. ФК валсартана с гидрохлортиазидом целесообразна пациентам с АГ и повышенным риском переломов или с проявлениями остеопороза, поскольку тиазидные диуретики способствуют снижению почечной экскреции кальция (полезный метаболический эффект).
6. В настоящее время показано, что БРА обладают отчетливым гипоурикемическим эффектом. Лучшим эффектом на уровень мочевой кислоты обладает лозартан, затем валсартан. Урикозурическое действие БРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола. БРА усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. Урикозурический эффект сохраняется и при их сочетанном применении с мочегонными средствами, благодаря чему предупреждается вызываемое диуретиками повышение уровня мочевой кислоты в крови [30].

Исследование VICTORY проводилось для оценки эффективности и безопасности моноформы валсартана (Вальсакор) и ФК валсартана и гидрохлортиазид (Вальсакор Н) у пациентов с АГ I–II степени тяжести. В 16-недельное международное многоцентровое открытое проспективное исследование было включено 365 пациентов из Словении, России, Хорватии, Чехии и Украины. Результаты показали, что лекарственные средства эффективно снижали АД и имели очень хороший профиль переносимости. В течение 3 месяцев при ежемесячном титровании дозы валсартана, переводе на ФК с гидрохлортиазидом целевых уровней АД удалось достичь у 91% пациентов. Параллельно зафиксированы снижение жесткости сосудов, уменьшение скорости распространения пульсовой волны в аорте, положительные эффекты на сексуальную функцию и качество жизни [31].

На сегодняшний день около 25% пациентов с АГ нуждаются в тройной комбинированной терапии [33].

Исследование VICTORY II было проведено в России для оценки эффективности и безопасности ФК амлодипина/валсартана (Валодип) и амлодипина/валсартана/гидрохлортиазид (Ко-валодип) в достижении целевого АД при впервые диагностированной или неконтролируемой АГ I–II степени. В течение 3 месяцев при ежемесячном титровании дозы амлодипина/валсартана (с 5/80 мг при АГ II, с 5/160 мг при АГ III), переводе на тройную ФК с гидрохлортиазидом целевых уровней офисного АД удалось достичь у 90% пациентов при хорошей переносимости. Кроме того, обе лекарственные формы снижали альбуминурию и центральное аортальное давление, улучшали эластичность сосудов (снижение скорости пульсовой волны) и продемонстрировали положительное влияние на функцию эндотелия сосудов, эректильную функцию у мужчин и качество жизни [32].

Следует отметить, что подбор эффективной дозы антигипертензивной терапии в виде ФК в исследованиях VICTORY и VICTORY II осуществлялся в соответствии с рекомендациями ESC [5] и согласуется с клиническим руководством по АГ, опубликованным в Республике Беларусь специалистами Республиканского научно-практического центра «Кардиология» в 2023 г. [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь зарегистрирована и доступна единственная ФК БРА, БКК и диуретика. Ко-валодип представляет собой комбинированное лекарственное средство с выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами

Предпочтительные клинические сценарии для использования фиксированных комбинаций валсартана при АГ

Preferred clinical scenarios for the use of fixed combinations of valsartan in hypertension

Валсартан + гидрохлортиазид	Валсартан + амлодипин
АГ и ХСН с проявлениями задержки жидкости	АГ и ИБС: перенесенный ИМ, ЧКВ, атеросклероз, стенокардия напряжения, микроваскулярная стенокардия, вазоспастическая стенокардия, стенокардия при ХСН, стенокардия на фоне брадикардии
Склонность к гиперкалиемии при ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (прием спиронолактона)	Выраженная лабильность АД, внезапные подъемы АД
Пожилые пациенты с АГ, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку	При склонности к повышению АД в ночные и ранние утренние часы
Злоупотребление поваренной солью	Отеки лодыжек при монотерапии амлодипином
Солечувствительная АГ	АГ и ХБП с СКФ ≤ 30
АГ у женщин, склонных к полноте, задержке жидкости, в период перименопаузы	Частый прием НПВС
Склонность к переломам, остеопороз	СД, подагра, гиперурикемия
Повышение АД преимущественно в дневное время	АГ с высоким риском ФП
Непереносимость БКК	

благодаря своим составным компонентам и удовлетворяет всем критериям «идеального» лекарственного средства. Данные масштабных рандомизированных исследований валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида, доказывающие их высокую эффективность, и опыт применения валсартана в виде монотерапии, ФК с амлодипином или гидрохлортиазидом (самый широкий выбор доз среди представленных на рынке) в реальной клинической практике свидетельствуют о широких возможностях использования ФК на основе валсартана.

Упрощение терапевтических схем за счет использования ФК на основе валсартана позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, особенно при сочетании АГ I–III ст. с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХСН, ХБП и целом ряде других коморбидных состояний, что имеет важное значение для широкого использования их врачами амбулаторного звена.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Murray C.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M., Abdollahpour I. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30752-2
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. 2017. Available at: <https://ehnnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
3. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01225-8
4. *STEPS: Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus, 2020*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022 License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; WHO-EURO-2022-4674-44437-62813-rus.pdf
5. Williams B., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021–3104.
6. Visseren F.L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.

7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6.
8. Belsey J.D. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *Journal of Medical Economics*. 2012;15(5):897–905. doi: 10.3111/13696998.2012.689792
9. World Health Organization. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva: WHO. 2003. Available at: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
10. Ettehad D. Blood Pressure Lowering for Prevention of Cardiovascular Disease and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967.
11. Rodionov A. *Arterial hypertension: a conversation with a colleague*, GEOTAR-MEDIA, 2017. (in Russian)
12. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork A., Smith B., Zanchetti A.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *The Lancet*. 2004;363(9426):2022–31.
13. Pfeffer M.A., McMurray J.J.V., Velazquez E.J., Rouleau J.L., Køber L., Maggioni A.P., Solomon S.D., Swedberg K., Van de Werf F., White H., Leimberger J.D., Henis M., Edwards S., Zelenkofske S., Sellers M.A., Califf R.M.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(20):1893–906.
14. Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E., Singh S.N., Barlera S., Glazer R., Masson S., Cerè E., Tognoni G., Cohn J.N.; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *American Heart Journal*. 2005;149(3):548–57.
15. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., Thompson P.D., Ghali M., Garza D., Berman L., Shi H., Buebendorf E., Topol E.J.; CAMELOT Investigators. 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(18):2217–25.
16. Pristrom A., Pyrochkin A. *ST-segment elevation myocardial infarction: teaching aid*. Minsk: BelMAPO, 2020. 81 p. (in Russian)
17. Stefan Peters. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial I.J.C. *International Journal of Cardiology*. 2005;98:331–335.
18. Stefan Peters. Comparison of efficacy of low- (80 mg/day) and high- (160–320 mg/day) dose valsartan in the prevention of in-stent restenosis after implantation of bare-metal stents in type B2/C coronary artery lesions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(2):83–7.
19. Pristrom A., Pyrochkin A. *Chronic coronary syndromes: a guide for doctors*. Minsk: “Covcheg”, 2020. 76 p. (in Russian)
20. Pristrom A., Pyrochkin A. *Chronic heart failure: teaching aid*. Minsk: BelMAPO, 2022. 101 p. (in Russian)
21. Viberti G., Wheelod N.M.; MicroAlbuminuria Reduction with VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 106(6):672–8.
22. Hollenberg N.K., Parving H.H., Viberti G., Remuzzi G. American Heart Association 2006 (abstract). Abstract 426: the Diovan Reduction Of Proteinuria (DROP) study: albuminuria response to high-doses of valsartan in type 2 diabetes mellitus. Originally published 9 Jun 2018. *Circulation*. 2006;114:II.61.
23. Preiss D., Thomas L.E., Sun J.L., Haffner S.M., Holman R.R., Standl E., Leiter L.A., Mazzone T., Rutten G.E., Tognoni G., Martinez F.A., Chiang F.T., Califf R.M., McMurray J.J. Predictors of cardiovascular events in a contemporary population with impaired glucose tolerance: an observational analysis of the Nateglinide and Valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research (NAVIGATOR) trial. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001925. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001925.
24. Lip G.Y.H. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from EHRA, ESC Council on Hypertension, HRS, APHRS, SOLEACE. *Europace*. 2017;19:891–911.
25. Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A.J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308–328. doi: 10.1093/eurpace/eur002
26. EHRA/HRS/APHRS/SOLEACE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455–1490 doi: 10.1093/eurpace/euw161
27. Faulkner J.L., Belin de Chantemèle E.J. Female sex, a major risk factor for salt-sensitive hypertension. *Curr Hypertens*. 2020;22(12):99. doi: 10.1007/s11906-020-01113-6
28. Fogari R., Mugellin A., Zoppi A., Marasi G., Pasotti C., Poletti L., Rinaldi A., Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2004;59(12):863–8.
29. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.-I., Bachoud-Levi A.-C., Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia. *Journal of Hypertension*. 2013;31(6):1073–1082.
30. Polosyants O. Sartans in cardiology practice. *Russian Medical Journal*. 2008;11:1593.
31. Chazova I., Martynyuk T., Accetto R. Results of the international clinical trial VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor) and its FC with hydrochlorothiazide (Valsacor H) in patients with 1 and 2 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2017;2:80–9.
32. Chazova I., Martynyuk T., Rodnenkov O., Gorieva B., Rogoza A., Arkhipov M. First results of Russian multicenter prospective clinical study VICTORY II: Vamloset® and Co-Vamloset effectiveness and safety in patients with stage 2 and 3 arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):36–47. Available at: <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.00123>
33. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2010;4(1):42–50. doi: 10.1016/j.jash.2010.02.005.
34. Mancia Giuseppe; 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*. 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
35. Pavlova O., et al. *Arterial hypertension: a clinical guide*. Minsk: Professional editions, 2023. 68 p. (in Russian)