

Ж.Д. КОБАЛАВА,
Ю.В. КОТОВСКАЯ
РУДН, Москва

Практическое значение результатов исследования ACCOMPLISH

Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевых значений – первоочередная задача лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям.

Ф

иксированные комбинации позволяют улучшить приверженность пациентов к длительному лечению. Современные рекомендации по АГ допускают возможность использования комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов с АГ 2-3 степени и/или высоким риском (1-3). Еще больше позиция фиксированных комбинаций усилена в документе, посвященном анализу перспектив обновления рекомендаций Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (4).

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – наиболее часто применяемые в клинической практике антигипертензивные средства (5). Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II) показаны многим группам пациентов, включая больных с сердечной недостаточностью, дисфункцией ЛЖ, диабетической нефропатией, любыми проявлениями ИБС, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (1-3).

Комбинация блокатора РААС с тиазидным диуретиком (ТД) или блокатором медленных кальциевых

каналов (БКК) представляют 4 из 6 комбинаций с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью и наиболее часто используются в рандомизированных клинических исследованиях (6). Комбинация блокаторов РААС с ТД считается классической, позволяет эффективно снижать АД и обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Комбинация блокаторов РААС и БКК является относительно новым подходом, показания для использования которого в последние годы существенно расширились.

Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), результаты которого были опубликованы в конце 2008 г. и продолжают активно обсуждаться по сей день, стало первым исследованием, в рамках которого сравнивалась эффективность двух режимов фиксированной комбинированной терапии – блокатор РААС/ТД и блокатор РААС/БКК – в отношении сердечно-сосудистых событий (7). Исследование было многоцентровым (548 центров в США, Канаде, Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии), рандомизированным двойным слепым.

КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

В исследование включались пациенты с АГ высокого риска. Для включения в исследование пациент ≥ 60 лет должен был иметь, по крайней мере, 1 критерий, 55-59 лет – 2 критерия высокого риска: анамнез сахарного диабета 2 типа, ИБС (инфаркт миокарда, коронарная рева-

скуляризация, нестабильная стенокардия), заболевания периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка, протеинурии, почечной недостаточности (креатинин сыворотки > 1,6 мг/дл у мужчин и > 1,8 мг/дл у женщин). Не включались пациенты с фракцией выброса левого желудочка < 40%.

СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты рандомизировались для начала лечения фиксированной комбинацией бенazeприла 20 мг и амлодипина 5 мг или бенazeприла 20 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг однократно в сутки (рисунок 1). В соответствии с протоколом исследования через 1 месяц после рандомизации доза бенazeприла была повышена до 40 мг/сут. у всех пациентов. По усмотрению исследователя для достижения целевого АД (< 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов и < 130/80 мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом или нарушением функции почек) доза амлодипина могла быть увеличена до 10 мг, гидрохлоротиазида – до 25 мг. При необходимости могли быть использованы другие препараты, за исключением ИАПФ, БРА II, БКК и ТД – β-адреноблокаторы, α-адреноблокаторы, клонидин, а также петлевые диуретики однократно в сутки для обеспечения объема жидкости. Период подбора дозы основной терапии составил 3 месяца.

В качестве первичной конечной точки оценивалось время до наступления первого события, которое определялось как комбинация сердечно-сосудистых событий или смерти от сердечно-сосудистых причин. Смертью от сердечно-

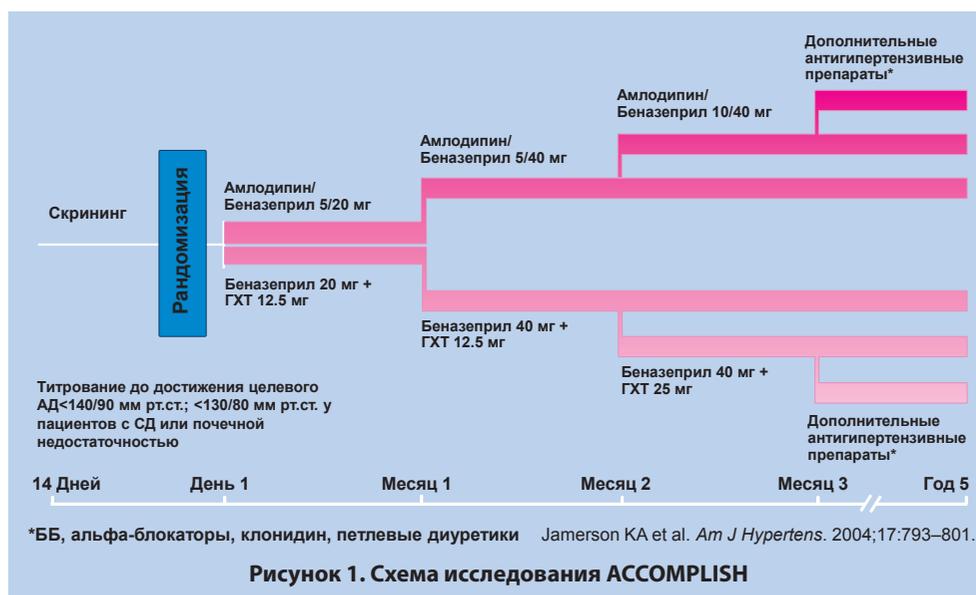
сосудистых причин считали внезапную смерть, смерть от инфаркта миокарда, инсульта, коронарного вмешательства, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий – несмертельные инфаркт миокарда или инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, успешная реанимация после внезапной остановки сердца. У каждого пациента учитывалось только первое событие.

Вторичная конечная точка была представлена компонентами первичной точки, за исключением смертельных событий, а также комбинацией смерти от сердечно-сосудистых событий, случаев несмертельного инсульта и несмертельного инфаркта миокарда.

При первоначальном расчете статистической силы исследования предполагалось достижение первичной конечной точки у 1642 пациентов. Однако в ходе исследования были признаны возможность снижения статистической силы исследования и достижение 1199 первичных конечных точек. Исследование было прекращено досрочно через 36 месяцев ввиду достоверных различий по частоте развития первичной конечной точки между ветвями лечения по достижении 979 (59,6%) на основании данных предопределенного промежуточного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности были скринированы 13782 больных, из которых 11 506 были рандомизированы: 5744 в группу блокатор РААС/БКК, 5762 – блокатор РААС/ТД. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам. Средний возраст больных составил 68,4 года, 40,9% были старше 70 лет, пропорция женщин составила 39,5%. Почти половина включенных больных (49,6%) имели ожирение, 60,4% – сахарный диабет, 23,5% имели анамнез инфаркта миокарда, 13,1% – инсульта, 11,5% – госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, 35,8% – коронарной реваскуляризации, 13,3% – гипертрофию левого желудочка, 6,1% – нарушение функции почек, у 74,3% имела дислипидемия.

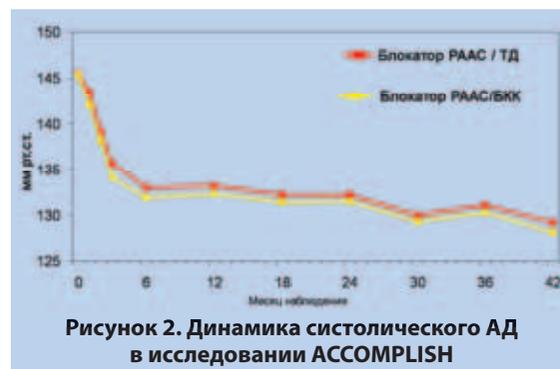


Перед включением в исследование почти 97,2% больных получали антигипертензивную терапию, причем 74,7% – комбинированную терапию двумя и более препаратами. Контроль АД < 140/90 мм рт.ст. при включении был отмечен только у 37,13%. Липидснижающие препараты принимали 67,9%, β-блокаторы 48,1%, антиромбоцитарные препараты – 64,7%.

В ходе исследования средняя доза (медиана) беназеприла/амлодипина составила 39,4 и 8,9 мг соответственно, беназеприла/гидрохлоротиазида 39,4 и 22,1 мг. В группе беназеприла/амлодипина максимальную дозу препаратов получали 60,9%, в группе беназеприла/гидрохлоротиазида 60,3%. В каждой группе 32,3% пациентов получали дополнительные препараты.

ДИНАМИКА УРОВНЯ АД В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На момент включения группы были сопоставимы по уровню АД. Средний уровень АД в группе беназеприла/амлодипина составил $145,3 \pm 18,4/80,1 \pm 10,8$, беназеприла/гидрохлоротиазида – $145,4 \pm 18,1/80,0 \pm 10,87$ мм рт.ст. В конце периода коррекции дозы уровни АД составили $131,6/73,3$ и $132,5/74,4$ мм рт.ст. В ходе исследования средние различия по уровню АД составляли $0,9/1,1$ мм рт.ст. в пользу блокатора РААС/БКК ($p < 0,001$) (рисунок 2). Частота достижения контроля АД < 140/90 мм рт.ст. была 75,4% в



группе блокатор РААС/БКК и 72,4% в группе блокатор РААС/ТД (рисунок 3).

Частота первичной конечной точки составила 9,6% в группе блокатор РААС/БКК и 11,8% в группе блокатор РААС/ТД, что означает снижение абсолютного риска на 2,2% и относительного на 19,6% (отношение рисков 0,80; $p < 0,001$) (рисунок 4). Частота первичного исхода на 1000 пациенто-лет составила 32,3 в группе блокатор РААС/БКК и 39,7 в группе блокатор РААС/ТД.

В отношении вторичной конечной точки, представленной комбинацией сердечно-сосудистой смерти и несмертельного инфаркта миокарда, различия абсолютного риска составили 1,3%, что означает относительное снижение риска на 21,2% (отношение рисков 0,79; $p = 0,002$) в группе блокатора РААС/БКК по сравнению с группой блокатора РААС/ТД. Абсолютная частота сердечно-



Рисунок 3. Частота контроля АД < 140/90 мм рт. ст. при использовании фиксированных комбинаций в исследовании ACCOMPLISH

сосудистых событий была на 1,7% ниже в группе блокатора РААС/ББК (относительное снижение риска 17,4%, $p = 0,002$) (рисунок 5).

Общая частота прекращения приема препаратов в ходе исследования была сопоставима между группами сравнения и составила 28,8% в группе блокатора РААС/ББК и 31,2% в группе блокатора РААС/ТД. Частота периферических отеков в группе блокатора РААС/ББК составила 31,2%, в группе сравнения – 13,4%. Частота гипокалиемии была 0,1% и 0,3% соответственно.

Оценивая практическое значение исследования ACCOMPLISH, необходимо отметить, что оно стало первым исследованием сравнительной эффективности фиксированных комбинаций широко используемых компонентов – блокатора РААС и дигидропиридинового ББК, блокатора РААС и ТД – в отношении сердечно-сосудистых исходов. Исследование подтвердило благоприятное (аддитивное) взаимодействие кардиопротективных свойств блокатора РААС и ББК и предоставило доказательства для начала лечения с использования этой комбинации у определенной категории пациентов. В ходе исследования был достигнут беспрецедентно высокий уровень контроля АД, что еще раз подтверждает ценность фиксированных комбинаций антигипертензивных средств как стартовой стратегии лечения.

Интерпретируя результаты исследования ACCOMPLISH, следует помнить, что оно не отражало общую популяцию пациентов с АГ, а ограничилось группой высокого коронарного риска: 60% пациентов имело сахарный диабет, 36% перенесли реваскуляризацию коронарных артерий, 23,5% перенесли ИМ, а 11,5% – госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. Согласно европейским ре-

комендациям этой группе в первую очередь показаны АК, а не ТД. Пациенты с симптомами сердечной недостаточности или подтвержденной ФВ < 40% исключались из исследования. Предвидя главный вопрос в связи с результатами ACCOMPLISH – должна ли комбинация блокатора РААС с ББК вытеснить комбинацию блокатора РААС с ТД, – авторы исследования подчеркнули, что «результаты исследования не должны вызывать сомнений в способности диуретиков снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ».

Таким образом, исследование ACCOMPLISH существенно расширило возможности выбора для начальной терапии АГ за счет подтверждения высокой клинической ценности фиксированных комбинаций и подтвердило значение сопутствующих состояний для оптимального выбора антигипертензивной терапии. Комбинации блокаторов РААС и антагонистов кальция в виде одной таблетки (фиксированные комбинации) стали активно использоваться в России в последние годы. Широкое распространение получила комбинация валсартана и амлодипина (Эксфорж). Оба компонента Эксфоржа хорошо изучены в многолетних контролируемых клинических исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доказали свое положительное влияние на прогноз жизни. Комбинация валсартана и амлодипина отражает лечебный подход, основанный на совместном применении блокатора РААС и дигидропиридинового антагониста кальция, который использовался в исследовании ACCOMPLISH. Следовательно, она может быть рекомендована в качестве приоритетной пациентам, соответствующим популяции исследования ACCOMPLISH. 

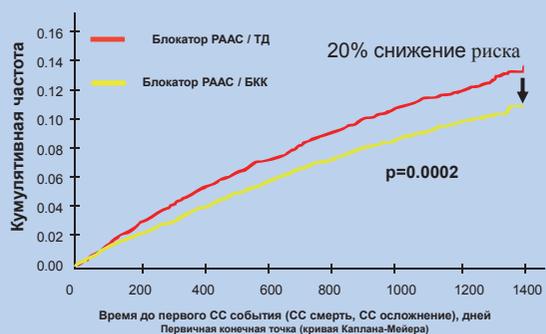


Рисунок 4. Основной результат исследования ACCOMPLISH

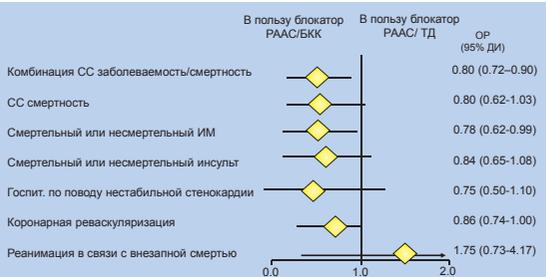


Рисунок 5. Результаты по компонентам первичной конечной точки в исследовании ACCOMPLISH

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), Приложение 2.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 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. 2007; 25(6): 1105-1187.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertens. 2009; 27: 2121-2158.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и соавт. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2 // Кардиология. 2007; №3: 38-47.
6. Bramlage P. Fixed-dose combinations of renin-angiotensin blocking agents with calcium channel blockers or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10 (11): 1755-1767.
7. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N Engl J Med. 2008; 359: 2417-28.

№1

ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан

**ПЕРВАЯ
И ЕДИНСТВЕННАЯ в РОССИИ
КОМБИНАЦИЯ БРА и АК¹**

➤ **Рациональная комбинация
двух лидеров продаж
для лечения АГ^{1,2}**

➤ **9 из 10 пациентов
достигают целевого АД³**

ЭКСФОРЖ (EXFORGE)

Лекарственная форма
Амлодипин (в форме безилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг.

Показания

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/ валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг, или 10/160 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена.

Предосторожности и взаимодействия

У пациентов с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при obstructивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической obstructивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови.

Побочные эффекты

Наиболее часто: назофарингит, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгии. *Редкие, но тяжелые нежелательные явления (НЯ):* гиперчувствительность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применяли в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гинекомастия, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебоконтролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших каптоприл. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг: 7 или 14 шт. в блистере; 2 блистера по 7 таблеток; 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: ЛСР — 002605/07.

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II. АК — антагонист кальция.

АГ — артериальная гипертензия. АД — артериальное давление.

Список литературы: 1. Ю.М.Лопатин, Фиксированная комбинация Амлодипина и Валсартана: кому же она необходима в первую очередь? Системные гипертензии, 2008, 3, 51-56. 2. IMS MIDAS Sales Worldwide 1Q MAT 2009. 3. Allemann Y, et al. A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy: The EX-FAST Study, J Clin Hypertens 2008; 10 (3): 185-94.



NOVARTIS

000 «Новartis Фарма»
115035, Россия, Москва,
Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 967-12-70
Факс: (495) 967-12-68
www.novartis.ru