

Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике

О.Д.Остроумова[✉], А.И.Кочетков

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр». 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Аннотация

Цель. Представить основополагающие положения обновленных Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и обсудить особенности их применения в клинической практике, в том числе с учетом точки зрения российских экспертов.

Материалы и методы. Рассмотрены Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. и Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по данному документу.

Результаты и заключение. Описаны ключевые положения Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г., основополагающие и важные с точки зрения реальной клинической практики изменения в сравнении с предыдущим пересмотром. Большое внимание уделено вопросам выявления факторов риска и поражений органов, обусловленных гипертензией. Особый фокус сделан на доминирующий принцип медикаментозного контроля артериального давления (АД) – «стратегию одной таблетки», представлена пошаговая схема назначения комбинированной антигипертензивной терапии, препаратами 1-й линии которой являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). На первом этапе комбинация выбора – сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II с дигидропиридиновым антагонистом кальция или диуретиком. Подчеркивается, что впервые в рекомендациях сделан акцент на применение трехкомпонентной антигипертензивной терапии также в форме одной таблетки и указаны конкретные ее компоненты (блокатор РААС, антагонист кальция и диуретик). Отмечена небольшая часть пациентов, у которых все-таки возможно применение антигипертензивных препаратов в виде монотерапии. Описана тактика ведения больных пожилого и очень пожилого возраста и лиц с синдромом старческой астении. Обсуждаются целевые уровни АД в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь почек, инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, и в зависимости от возраста пациента. Все позиции Европейских рекомендаций по артериальной гипертензии рассматриваются с точки зрения отечественных экспертов, которая представлена в Меморандуме Российского кардиологического общества. Во второй части статьи приведены возможности стратегии одной таблетки в комбинированной антигипертензивной терапии, основанной на валсартане, а также рассмотрена важность приверженности пациентов медикаментозному контролю АД и способы ее повышения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, Европейские рекомендации, факторы риска, поражение органов, обусловленное гипертензией, стратегия одной таблетки, валсартан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И. Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 9–16. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190183

Review

The new 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension: the most important aspects of use in real-life clinical practice

Olga D. Ostroumova[✉], Aleksei I. Kochetkov

N.I.Pirogov National Medical and Surgical Center of the Ministry of Health of the Russian Federation – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. 16, 1-ia Leonova st., Moscow, 129226, Russian Federation

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

Aim. To present the fundamental standpoints of renewed 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension and to discuss aspects of its use in real-life clinical practice with due consideration of Russian experts opinions.

Materials and methods. 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension and Russian Society of Cardiology Memorandum on these guidelines are discussed.

Results and conclusion. Fundamental standpoints of 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension as well as essential and important in context of real-life clinical practice changes in comparison with the previous revision are presented. Much attention is given to risk factors and associated with hypertension organ damage detection. Special focus is made on the main principle of blood pressure pharmacological control – “one pill strategy”. A step to step regimen for prescription of combined antihypertensive therapy where renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitors are first line medications is presented. At the first stage the choice combination includes angiotensin-converting-enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker and dihydropyridine calcium channel blocker or diuretic. It is outlined that for the first time in the guidelines the use of 3-component antihypertensive therapy in the form of “one pill” is emphasized and its actual components are specified (RAAS inhibitor, calcium channel blocker and diuretic). Also a small subset of patients in whom it is possible to use antihypertensive medications in monotherapy is described. The management of elderly and very elderly patients and patients with senile asthenia syndrome is described. Target blood pressure levels depending on comorbid disorders existence such as diabetes mellitus, chronic kidney disease, ischemic kidney disease, stroke and/or transient ischemic attack as well as patient age are discussed. All standpoints of European guidelines for the management of arterial hypertension are discussed from the point of view of Russian experts that is presented in Russian Society of Cardiology Memorandum. The second part of the article presents possibilities of one pill strategy use in combined antihypertensive therapy based of valsartan and discusses the importance of patients' compliance to blood pressure pharmacological control and ways of improving this compliance.

Key words: arterial hypertension, European guidelines, risk factors, organs involvement, associated with hypertension, one pill strategy, valsartan.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I. The new 2018 European guidelines for the management of arterial hypertension: the most important aspects of use in real-life clinical practice. Consilium Medicum. 2019; 21 (1): 9–16. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190183

Введение

В 2018 г. были приняты новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) [1], которые в сравнении с предыдущей версией имеют ряд отличий и нововведений как с точки зрения диагностики, классификации, стратификации риска, так и с позиций подхода к медикаментозному контролю артериального давления (АД). Доминирующей тактикой в новых рекомендациях является назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) в виде фиксированных комбинаций (ФК) подавляющему большинству пациентов уже на старте лечения (стратегия одной таблетки).

В настоящей статье нам хотелось бы представить основные изменения в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ и рассмотреть их трактовку российскими экспертами, поскольку в силу повышенного внимания к данному документу в нашей стране был опубликован меморандум Российского кардиологического общества, отражающий мнение ведущих российских экспертов по поводу ряда ключевых положений и позиций Европейских рекомендаций по АГ [2].

Новыми ключевыми положениями пересмотренных Европейских рекомендаций по АГ [1] стали:

- более широкое применение измерения АД как амбулаторно в виде суточного мониторирования АД (СМАД), так и в особенности на дому в виде самоконтроля АД, поскольку это позволяет повысить точность диагностики как АГ в целом, так и АГ «белого халата» и маскированной АГ, а также оценить уровень контроля АД на фоне АГТ;
- менее консервативные принципы снижения АД у пациентов старших возрастных групп, заключающиеся в уменьшении целевых значений АД для пожилых пациентов с акцентированием внимания на биологическом возрасте, а не хронологическом (т.е. учет прежде всего клинических показателей – «хрупкости», потребности в помощи от других лиц и переносимости АГТ);
- применение ФК антигипертензивных препаратов – АГП (стратегия одной таблетки) у большинства пациентов уже на старте лечения с упрощенным алгоритмом выбора конкретных комбинаций классов АГП – в качестве предпочтительной комбинации рекомендовано сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостеронового системы (РААС) с антагонистом кальция (АК) и/или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком с указанием на возможность применения β -адреноблокаторов в определенных клинических ситуациях.

Еще одним важнейшим положением новых рекомендаций по АГ стали появление целевых диапазонов и нижних границ АД на фоне применения АГТ исходя из возраста пациента и коморбидной патологии, а также существенный акцент на соблюдение приверженности больного назначенному лечению.

Факторы риска в обновленных Европейских рекомендациях по АГ

Помимо ключевых положений в пересмотренных Европейских рекомендациях по АГ присутствуют и иные важные, на наш взгляд, изменения. Так, в перечень факторов риска (ФР) у пациентов с АГ была добавлена гиперурикемия, однако не были указаны пороговые/целевые значения уровня мочевой кислоты. Это, вероятно, связано с тем, что на сегодняшний день не установлен уровень мочевой кислоты в крови, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) становится минимальным. Вместе с тем, исходя из имеющихся исследований, российские эксперты [2] указывают на существенное увеличение риска ССО при концентрации мочевой кислоты более 6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) и подчеркивают необходимость включения оценки уровня мочевой кислоты в крови в

скрининговое обследование больных АГ. Что касается необходимости коррекции бессимптомной гиперурикемии, то в настоящее время данный аспект остается предметом дискуссий в силу отсутствия должной доказательной базы.

В отличие от предыдущей редакции рекомендаций в версии 2018 г. в ФР включен сахарный диабет (СД) и исключены прочие нарушения углеводного обмена, в частности нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Это вызывает неоднозначную реакцию, поскольку доказано, что упомянутые типы дисметаболизма углеводов, нередко объединяемые термином «предиабет», повышают риск ССО [2], а собственно СД и 1, и 2-го типа, исходя из самих рекомендаций, переносит пациента сразу в категорию высокого или очень высокого риска.

В ФР также вошло значение частоты сердечных сокращений более 80 уд/мин, и оно служит именно ФР, но не целевым показателем, к которому необходимо стремиться на фоне АГТ. Учет частоты сердечных сокращений, вероятно, связан с тем, что данный параметр напрямую ассоциируется с сердечно-сосудистой заболеваемостью, частотой фатальных ССО, а также отражает гиперактивацию симпатической нервной системы, которая помимо непосредственного повышения АД, как известно, сопровождается различными негативными системными эффектами (ремоделирование сосудистого русла и миокарда, рост внутриклубочкового давления нефрона, потенцирование воспаления, инсулинорезистентности и атеросклероза) [3, 4].

К новым факторам также отнесены семейный анамнез раннего дебюта АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни, психосоциальные и социально-экономические факторы. Однако в рекомендациях отсутствуют критерии для выявления данных ФР, в связи с чем при диагностике их у пациента врач может столкнуться с закономерными трудностями. В Меморандуме Российского кардиологического общества предпринята попытка объективизировать данные факторы. Так, преждевременной называется менопауза до 40 лет, ранней – до 45 лет. Ранним дебютом АГ у одного или обоих родителей больного эксперты рекомендуют считать возникновение АГ в возрасте до 45 лет.

«Поражение органов, обусловленное гипертензией» взамен «поражения органов-мишеней»

В обновленных Европейских рекомендациях по АГ взамен термина «поражение органов-мишеней» (ПОМ) введено определение «поражение органов, обусловленное гипертензией» (ПООГ), которое подчеркивает значимость повышенного АД в ПОМ и, как следствие, в увеличении сердечно-сосудистого риска. В отличие от редакции 2013 г. [5] в новом пересмотре рекомендаций из раздела ПООГ было исключено утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий, что, вероятно, обусловлено его низкой прогностической значимостью, слабой воспроизводимостью и недостаточно чувствительной способностью изменяться в ответ на АГТ. Также в ПООГ включен весь спектр нарушения работы почек, т.е. в отличие от предыдущего пересмотра рекомендаций хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² и/или протеинурия более 300 мг/сут перенесена из раздела ассоциированных клинических состояний в ПООГ. Сходным образом ретинопатия с геморрагиями или экссудатами на глазном дне и отеком сосочка зрительного нерва перемещена в ПООГ [1].

В новых рекомендациях [1] внесены изменения в алгоритм эхокардиографического определения наличия гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ). Ее выявление базируется на расчете индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ). Однако в отличие от предыдущей версии рекомендаций, где приоритетным методом вычисления иММЛЖ являлась формула Американского эхокардиогра-

фического общества, в которой индексирование выполняется по площади поверхности тела, в пересмотре 2018 г. данный алгоритм указан в качестве предпочтительного у лиц с нормальной массой тела. Для пациентов же с ожирением предполагается использование индексирования по величине роста, возведенной в степень 2,7. Данный принцип отчасти противоречит Европейским рекомендациям по АГ 2013 г., в которых указано, что такое индексирование по росту может приводить к гипердиагностике гипертрофии миокарда ЛЖ у невысоких больных и ее недооценке – у высоких. В связи с этим российские эксперты помимо иММЛЖ рекомендуют принимать во внимание и абсолютное значение толщины стенок ЛЖ [2].

Следует отметить, что для диагностики поражения артериального русла не потеряли своей актуальности скорость распространения пульсовой волны – СРПВ (свыше 10 м/с) и, преимущественно для пожилых лиц, пульсовое АД (60 мм рт. ст. и более). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. [1] оба данных параметра присутствуют в качестве эталонных маркеров повышенной жесткости сосудов на фоне АГ.

Повышение жесткости артерий на сегодняшний день признано существенным ФР ССО. В частности, увеличение ригидности стенок сонных артерий является независимым предиктором инсульта, инфаркта миокарда (ИМ) и сосудистой деменции [6], жесткость аорты ассоциируется с повышенным риском фатального инсульта [7], а также сердечно-сосудистой и общей смертностью [8, 9].

Увеличение жесткости сосудов при АГ опосредуется атеро- и артериосклерозом, что, в свою очередь, способствует аугментации повреждающего действия систолического АД (САД), снижению коронарной перфузии на фоне уменьшения диастолического АД (ДАД) и тем самым является одним из триггеров в каскаде событий, приводящих в итоге к хронической сердечной недостаточности (ХСН). Помимо этого важно упомянуть о высокой прогностической значимости каротидно-фemorальной СРПВ, на сегодняшний день «золотого стандарта» определения повышенной ригидности артерий – этот показатель ассоциируется с общей и сердечно-сосудистой смертностью, причем независимо от возраста и наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [8].

В структуре ассоциированных клинических состояний также произошли изменения: помимо исключения из них упомянутой выше ХБП со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² и протеинурии более 300 мг/сут данный раздел пополнился наличием атеросклеротической бляшки при применении визуализирующих методик и нарушением ритма сердца в виде фибрилляции предсердий, что закономерно, поскольку на сегодняшний день считается, что фибрилляция предсердий возникает на фоне процессов ремоделирования в «гипертоническом сердце», сходным образом затрагивающих миокард как ЛЖ, так и левого предсердия (соединительнотканная перестройка кардиомиоцитов и кардиального интерстиция, инициально возникающая в субэндокардиальных слоях и ведущая к изменению геометрии камер сердца, снижению коронарного резерва и электрической нестабильности миокарда [1–3]).

В новых рекомендациях впервые введен термин «гипертоническая болезнь» – ГБ (hypertension disease), представлена ее трехстадийная классификация, практически полностью совпадающая с терминологией, принятой в Российской Федерации. Так, согласно мнению европейских экспертов, ГБ I стадии характеризуется отсутствием ПООГ и ассоциированных клинических состояний, но у пациента могут иметь место ФР. ГБ II стадии определяется наличием ПООГ, ХБП III стадии или СД без ПОМ. ГБ III стадии подразумевает присутствие у пациента ССЗ с клинической симптоматикой, ХБП IV стадии и выше или СД с ПОМ.

Принципы медикаментозного контроля АД

Безусловно, наиболее важными с позиций практической медицины являются вопросы лечения АГ: начало медикаментозной АГТ, целевые уровни АД и алгоритм выбора АГП.

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по АГ [1] инициировать медикаментозную АГТ необходимо у всех больных АГ 2–3-й степени вне зависимости от риска и у пациентов с АГ 1-й степени при высоком/очень высоком риске ССО с наличием ССЗ, ХБП и/или признаков ПООГ. У больных АГ 1-й степени и низким или умеренным риском применение АГП необходимо начинать при неэффективности в снижении АД мероприятий по изменению образа жизни в течение 3–6 мес. Отдельно представлены критерии начала АГТ у пациентов старших возрастных групп – прием АГП и модификация образа жизни показаны всем пожилым пациентам (даже в возрасте старше 80 лет) при САД 160 мм рт. ст. и выше, а также лицам в возрасте 65–79 лет при АГ 1-й степени и при условии хорошей переносимости лечения.

Говоря о целевых уровнях АД, следует отметить, что в новых рекомендациях введена нижняя граница безопасного снижения АД, а также представлены более низкие значения целевого АД для старших возрастных групп. Так, для пациентов в возрасте 18–64 лет как при неосложненной АГ, так и при наличии СД, и/или ССЗ, и/или инсульта/транзиторной ишемической атаки в анамнезе рекомендован ступенчатый подход к снижению АД – первой целью должно быть АД < 140/90 мм рт. ст., и при условии хорошей переносимости его необходимо снижать до 130/80 мм рт. ст. и более, но не ниже 120/70 мм рт. ст. У больных с ХБП целевое АД должно находиться в диапазоне 139–130/70–79 мм рт. ст. Такие же целевые границы АД (139–130/70–79 мм рт. ст.) рекомендованы для всех больных 65 лет и старше с указанием на возможность изменения тактики АГТ и ее целей у «хрупких» больных и лиц, нуждающихся в помощи окружающих.

В новых рекомендациях Европейского общества по АГ (ESH)/Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. помимо целевых уровней АД представлены и другие особенности ведения пожилых пациентов с АГ:

- обязательная диагностика у пациентов старших возрастных групп синдрома старческой астении (синдрома «хрупкости») и определение степени независимости их от посторонней помощи [1];
 - у всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, необходимо особое внимание уделять возможному развитию ортостатической гипотензии, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом СМАД [1];
 - если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и α -адреноблокаторов, поскольку их применение ассоциировано с повышенным риском падений [1, 10, 11];
 - следует чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и обнаружения возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек [1].
- В обновленных Европейских рекомендациях по АГ [1] доминирующей стратегией медикаментозного контроля АД, как было указано, является назначение комбинированной АГТ уже на старте лечения у подавляющего большинства пациентов, причем в виде ФК (стратегия одной таблетки). Монотерапия может применяться на I стадии АГ у пациентов низкого риска с САД < 150 мм рт. ст. или у больных с высоким нормальным АД при наличии у них очень высокого риска ССО, а также у «хрупких» пожилых лиц.

Назначение именно ФК АГП обусловлено известными преимуществами их над свободными комбинациями.

С одной стороны, на фоне использования ФК значительно возрастает приверженность пациентов лечению, поскольку сокращается количество принимаемых таблеток, с другой – ФК изначально являются рациональными, служат наиболее эффективной стратегией достижения и контроля целевых цифр АД (согласно исследованиям, при переходе на терапию ФК приблизительно в два раза возрастает число пациентов, контролируемых АД), обеспечивают лучшую органопroteкцию и, таким образом, позволяют значительно снизить риск ССО [1, 5].

В рекомендациях ESH/ESC 2018 г. предпочтительной начальной схемой комбинированной АГТ у большинства пациентов в отсутствие особых клинических ситуаций является назначение блокатора РААС (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II 1-го типа – БРА) в сочетании с АК или диуретиком.

Преимущества данного алгоритма комбинированной АГТ может быть рассмотрено на примере валсартана – одного из эталонных представителей класса БРА.

Прежде всего следует отметить, что в патогенезе повышенного АД и ремоделирования миокарда и сосудистого русла ключевую роль играют РААС и ангиотензин II как ее главный медиатор, непосредственно взаимодействующий с сердечно-сосудистой системой и реализующий здесь свои неблагоприятные эффекты. Механизм действия ИАПФ заключается в подавлении активности ангиотензинпревращающего фермента, который способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II. Однако в организме ангиотензин II синтезируется и иными способами, например, в тканях он образуется под действием ферментов химаз [12]. Такие пути ускользают из-под контроля ИАПФ, в результате чего угнетение РААС данной группой АГП может быть недостаточно эффективным. В отличие от ИАПФ, БРА в качестве своей мишени имеют рецепторы ангиотензина II 1-го типа и, блокируя их, полностью исключают прямое негативное влияние ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему.

Валсартан с позиции доказательной медицины

Валсартан по праву считается одним из эталонных представителей класса БРА, его эффективность изучалась более чем в 150 клинических исследованиях, в которых приняли участие более 100 тыс. человек [13]. В частности, в исследовании, проведенном в Словении [14], изучались антигипертензивная эффективность и безопасность валсартана (препарат Вальсакор®, ООО «КРКА-РУС») у пациентов с мягкой и умеренной АГ ($n=1119$; средний возраст $63,5 \pm 11,7$ года; 53% мужчин). Дозировка валсартана составляла 40, 80, 160 и 320 мг однократно в сутки. Период наблюдения равнялся 3 мес. В течение него больные совершали три контрольных визита. Исходное САД/ДАД составило $155,4/90,9$ мм рт. ст. Через месяц после начала лечения среднее АД снизилось до $142,6/84,9$ мм рт. ст. На третьем визите АД уменьшилось еще больше и достигло $136,4/81,6$ мм рт. ст. Общее уменьшение САД/ДАД в конце периода наблюдения составило $-19,0/-9,3$ мм рт. ст. соответственно, и 64% пациентов достигли целевых цифр АД $<140/90$ мм рт. ст., у них не отмечалось нежелательных реакций. Все обнаруженные изменения были статистически значимы.

В настоящее время доказана тесная взаимосвязь между АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Так, в исследовании INTERHEART [15] выявлено, что на популяционном уровне при наличии АГ риск ИМ возрастает на 25%. В регистре CALIBER (CArdiovascular research using LInked Bespoke studies and Electronic health Records), объединившем в себе более 1 млн пациентов [16], показана роль ИБС (стенокардия и ИМ) у пациентов старше 30 лет с АГ как фактора, вносящего наиболее существенный вклад в сокращение количества лет жизни (на 43%) без ССЗ.

Доказано также положительное влияние контроля АД на снижение риска развития ИМ. Так, в недавнем метаанализе рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. ведет к уменьшению риска ИБС на 17% [17]. Важно подчеркнуть, что положительный эффект АГТ на снижение вероятности развития ИБС наблюдается и у больных АГ высокого риска, в том числе и при наличии СД [1].

Валсартан уже более 10 лет применяется в составе схем лечения ИБС, что напрямую связано с результатами исследования VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) [18]. В этой работе у 14 703 пациентов, перенесших ИМ, проводили сравнительный анализ влияния на общую смертность, а также сердечно-сосудистую смертность в сочетании с развитием повторных ИМ, случаями госпитализаций по поводу ХСН, инсульта и реанимационными мероприятиями в связи с остановкой сердца трех схем терапии – монотерапии каптоприлом (до 150 мг/сут), монотерапии валсартаном (до 320 мг/сут) и комбинированного лечения каптоприлом (до 150 мг/сут) в сочетании с валсартаном (до 160 мг/сут). Период наблюдения составил в среднем 24,7 мес. По итогам исследования между тремя указанными схемами лечения не было выявлено статистически значимых различий в частоте развития конечных точек (общая смертность, частота повторных ИМ, эпизодов стенокардии и количество процедур реваскуляризации миокарда) и, таким образом, терапия валсартаном оказалась столь же эффективной в улучшении прогноза, как и лечение ИАПФ.

АГ также представляет собой главный ФР развития ХСН [1], и закономерным образом у большинства пациентов с ХСН в анамнезе есть указание на наличие АГ. Доказано [1], что контроль АД существенно снижает риск дебюта ХСН, а также частоту госпитализаций в связи с симптомами ХСН, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Валсартан также доказанно положительно влияет на прогноз у пациентов с ХСН. В рандомизированном исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [19, 20] у 4395 пациентов с ХСН (период наблюдения 23 мес) валсартан в дозе 160 мг/сут либо плацебо добавляли к стандартной терапии, в составе которой могли быть ИАПФ, β -адреноблокаторы и дигоксин. Оценивались две конечные точки – общая смертность и комбинированная точка, представляющая собой случаи госпитализации, связанные с ХСН, остановкой сердца с успешно проведенными реанимационными мероприятиями, необходимостью введения инотропных препаратов или вазодилататоров. Статистических различий по влиянию на общую смертность между группами обнаружено не было. Однако валсартан, в отличие от плацебо, существенно снижал риск развития комбинированной конечной точки (на 13,2%, $p=0,009$). В группе валсартана риск госпитализаций в связи с ХСН снизился на 27,5% ($p<0,001$). Кроме того, было показано, что на фоне терапии валсартаном происходит статистически значимое уменьшение частоты развития фибрилляции предсердий на 37% (в группе валсартана фибрилляция предсердий возникла у 5,12% пациентов, в группе плацебо – у 7,95%; $p=0,0002$).

На сегодняшний день существуют схемы АГТ, основанные на валсартане и представленные в виде ФК с включением в них эталонного представителя АК амлодипина и/или тиазидного диуретика, и они уже имеют свою доказательную базу. Одним из производителей данных ФК является ООО «КРКА-РУС», выпускающее на российский фармацевтический рынок препараты Вамлосет® (ФК амлодипин/валсартан в дозах 5/80, 5/160, 10/160 мг), Вальсакор® Н (ФК валсартан/гидрохлоротиазид – ГХТ в дозах 80/12,5, 160/12,5, 160/25 мг) и Ко-Вамлосет (ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5 и 10/160/25 мг), которые с успехом применяются в нашей стране, а широкий спектр дозировок позволяет в значительной мере персонализировать терапию.

Особого внимания также заслуживает международное многоцентровое открытое рандомизированное проспективное исследование VICTORY (The efficacy and safety of valsartan and combination of valsartan and hydrochlorothiazide in the treatment of patients with mild to moderate arterial hypertension) [21, 22]. В этой работе анализировали эффективность и безопасность монотерапии валсартаном (препарат Вальсакор®) и его ФК с ГХТ (препарат Вальсакор® Н) в условиях реальной клинической практики у 365 пациентов с АГ 1–2-й степени (средний возраст $54,6 \pm 12,0$ года; 54% женщин). Стартовая доза валсартана составляла 80 мг (в России – 160 мг). Через 4 нед лечения в ситуации, если АД было выше 140/90 мм рт. ст. (или выше 130/80 мм рт. ст. у пациентов высокого риска), дозу увеличивали до 160 мг (в России дозу повышали до 320 мг или назначали ФК Вальсакор® Н 160). В случае, если еще через 4 нед АД вновь не достигало целевых значений, дозу валсартана или ФК валсартан/ГХТ повышали до 320 мг или 160/12,5 мг соответственно. Наконец, если через следующие 4 нед АД не достигало целевых значений, дозу ФК увеличивали до 320/12,5 мг. Параметры центральной гемодинамики и СРПВ оценивались исходно и через 16 нед АГТ с помощью аппланационной тонометрии на аппарате SphygmoCor® (AtCor Medical). За первичную конечную точку принимали антигипертензивную эффективность валсартана и его ФК с ГХТ; их влияние на жесткость аорты, центральное АД и индекс аугментации в аорте.

Динамика СРПВ и центрального АД оценивалась в подгруппе из 74 пациентов. По результатам исследования среднее снижение САД и ДАД составило $26,6 \pm 10,4$ и $14,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. Уменьшение САД и ДАД между последовательными визитами было статистически значимым ($p < 0,0001$). У 90,6% больных был достигнут целевой уровень АД – у 98% пациентов на фоне монотерапии валсартаном и у 84% – при лечении ФК валсартан/ГХТ. Валсартан и его комбинация с ГХТ эффективно снижали центральное АД. Среднее уменьшение центрального САД и ДАД к 16-й неделе составило $19,7 \pm 12,9$ и $13,9 \pm 8,5$ мм рт. ст. соответственно ($p < 0,0001$). На 16-й неделе исследования было выявлено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение СРПВ, исходя из чего можно говорить о снижении риска ССО у пациента в будущем. Среднее значение индекса аугментации в аорте достоверно не изменилось ($p = 0,855$).

АГТ изучаемыми препаратами продемонстрировала хороший профиль безопасности – у 92,8% больных нежелательные явления (НЯ) не возникли в принципе. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на головную боль (1,9%), головокружение (1,6%), слабость (1,6%). Серьезных НЯ отмечено не было.

Таким образом, в данном исследовании помимо высокой антигипертензивной эффективности терапия, основанная на валсартане, уменьшая СРПВ, продемонстрировала способность снижать жесткость сосудистого русла как один из типов ПООГ и тем самым оказывать благоприятное влияние на прогноз и снижать риск развития ССО в будущем.

Нами также было проведено ретроспективное исследование [23] антигипертензивных свойств и влияния на жесткость сосудистого русла комбинированной АГТ, основанной на валсартане. В работу вошли 38 пациентов (средний возраст $49,7 \pm 7,0$ года) с АГ II стадии 1–2-й степени, которые получали ФК амлодипин/валсартан (Вамлосет®, производства ООО «КРКА-РУС») и у которых через 12 нед периода наблюдения было достигнуто целевое АД $< 140/90$ мм рт. ст. В качестве анализируемых параметров артериальной ригидности выступали сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – cardio-ankle vascular index), рассчитываемый методом объемной сфигмографии, эффективная артериальная эластичность и артериальный комплаенс, оцениваемые с помощью ультразвукового метода, и индекс аугментации в аорте, получаемый при

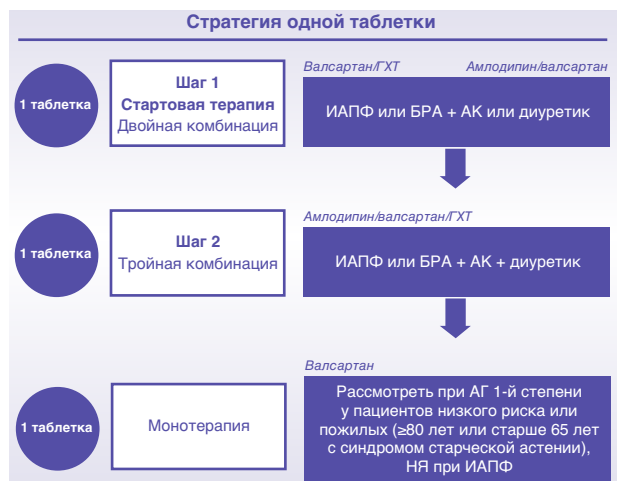
программной обработке данных СМАД. По результатам работы ФК амлодипин/валсартан продемонстрировала хорошие антигипертензивные свойства и способность корригировать повышенную жесткость сосудистого русла. На фоне лечения данной ФК статистически значимо ($p < 0,001$) снизились САД, ДАД и пульсовое АД по данным СМАД. В конце периода наблюдения отмечены статистически значимое снижение САВИ справа (с $8,9 \pm 1,3$ до $7,3 \pm 1,4$, $p = 0,021$), а также уменьшение числа пациентов со значением САВИ более 9,0 справа и/или слева (с 31,6 до 10,5%). На фоне лечения статистически значимо ($p = 0,034$) снизился индекс аугментации – с $-23,0 \pm 17,1$ до $-28,9 \pm 18,7$ (на $23,6 \pm 8,6\%$). Кроме того, снизилась эффективная артериальная эластичность (с $1,73 \pm 0,35$ до $1,60 \pm 0,32$ мм рт. ст.; $p = 0,016$) и увеличился артериальный комплаенс (с $1,30 \pm 0,38$ до $1,43 \pm 0,34$ мм рт. ст./мл; $p = 0,049$).

Возвращаясь к алгоритмам использования АГП, представленным в обновленных рекомендациях по АГ ESH/ESC 2018 г., следует отдельно отметить, что в них при неэффективности двойной ФК (следует убедиться, что она используется в оптимальных дозировках обоих компонентов) эксперты указывают на необходимость перевода пациента на «вторую ступень АГТ» – трехкомпонентную схему. Здесь впервые заявлено, что в отсутствие особых клинических ситуаций наиболее рациональным вариантом такой схемы является сочетание блокатора РААС с АК и диуретиком и тоже в виде ФК. Трехкомпонентная терапия должна также предусматривать титрацию доз всех компонентов до максимальной перед тем, как переходить на следующую, третью, ступень АГТ – четырехкомпонентную. В нашей стране одной из таких тройных ФК, как указывалось, является препарат Ко-Вамлосет (производства ООО «КРКА-РУС»), который уже имеет доказательную базу своей высокой эффективности.

В частности, в крупном многоцентровом международном наблюдательном исследовании EXCITE (EXperienCe of amlodIpine and valsarTan in hypErtension) [24] изучались антигипертензивная эффективность и безопасность ФК амлодипин/валсартан (в дозах 5/80, 5/160, 10/160, 5/320 или 10/320 мг) и ФК амлодипин/валсартан/ГХТ (в дозах 5/160/12,5, 10/160/12,5, 5/160/25, 10/160/25 или 10/320/25 мг) в реальной клинической практике. Период наблюдения в этой работе равнялся 26 ± 8 нед. В течение него пациенты совершали как минимум 2 визита – исходный при включении в исследование и второй в конце работы. Всего в исследование были включены 9794 пациента (средний возраст $53,2 \pm 11,35$ года; 60,6% мужчин; средняя длительность АГ $5,9 \pm 6,5$ года), из них в группу ФК амлодипин/валсартан вошли 8603 пациента, в группу ФК амлодипин/валсартан/ГХТ – 1191 больной. Среди всех пациентов, участвовавших в исследовании, 15,5% были лицами пожилого и старческого возраста (в возрасте 65 лет и старше), 32,5% имели ожирение, 31,3% страдали СД, у 9,8% имелась изолированная систолическая АГ. В настоящее время опубликованы результаты АГТ в данных подгруппах. На фоне терапии (как двойной, так и тройной ФК) отмечено статистически значимое снижение офисного САД/ДАД во всех указанных подгруппах: у пожилых пациентов – на $-32,2/-14,3$ и $-38,5/-16,5$ мм рт. ст. соответственно; у лиц с ожирением – на $-32,2/-17,9$ и $-38,5/-18,4$ мм рт. ст. соответственно; у больных СД – на $-30,3/-16,1$ и $-34,4/-16,6$ мм рт. ст. соответственно; у пациентов с изолированной систолической АГ – на $-25,5/-4,1$ и $-30,2/-5,9$ мм рт. ст. соответственно. Также была отмечена хорошая переносимость обеих ФК.

Другое открытое проспективное многоцентровое наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности ФК амлодипин/валсартан/ГХТ в реальной клинической практике было проведено в Германии [25]. Период наблюдения в этой работе составлял 3 мес. В исследование были включены 7132 пациента. Исход-

Схема медикаментозного лечения неосложненной АГ* на примере валсартана. Regimen of pharmacotherapy for uncomplicated arterial hypertension* by the example of valsartan.



*Данный алгоритм также подходит для пациентов с ПОМ, ССЗ, СД и периферическим атеросклерозом.
Примечание. ГХТ – гидрохлоротиазид, ПОМ – поражение органов-мишеней, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, НЯ – нежелательные явления.
*The presented algorithm is also appropriate for patients with target organs damage, comorbid cardiovascular disorders, diabetes mellitus, and peripheral atherosclerosis.

ное офисное САД/ДАД равнялось соответственно $158,8 \pm 17,7/91,5 \pm 10,7$ мм рт. ст. Наиболее часто встречающимися ФР были отягощенный по ССЗ семейный анамнез (у 60,7% пациентов), дислипидемии (46,9%) и СД (33,9%). В конце периода наблюдения офисное САД/ДАД снизилось до $135,0 \pm 11,8/80,2 \pm 7,3$ мм рт. ст. Среднее уменьшение АД составило $-23,7 \pm 17,5/-11,3 \pm 10,6$ мм рт. ст.; 43,5% больных достигли целевого АД (ниже 140/90 мм рт. ст. для пациентов без СД и ниже 130/80 мм рт. ст. для пациентов, страдающих СД). У 71,3% пациентов отмечался ответ на получаемую комбинированную АГТ. Для пациентов без СД ответом считалось снижение САД < 140 мм рт. ст. или уменьшение на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением; снижение ДАД < 90 мм рт. ст. или уменьшение на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением. Для пациентов с СД ответом считалось снижение САД < 130 мм рт. ст. или уменьшение на 20 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением; снижение ДАД < 80 мм рт. ст. или уменьшение на 10 мм рт. ст. и более по сравнению с исходным значением. НЯ были зафиксированы у 2,3% пациентов, среди них наиболее часто встречались периферические отеки (в 0,6% случаев) и головноекружение (0,2%).

Следует также отметить, что, несмотря на приоритетность назначения комбинированной АГТ на старте лечения у большинства пациентов с АГ, в обновленных рекомендациях [1] есть указание на необходимость применения монотерапии у отдельных категорий пациентов – это пожилые лица 80 лет и старше и/или больные старше 65 лет с синдромом старческой астении. Кроме того, назначение одного АГП возможно у пациентов со стадией I АГ при условии, если САД < 150 мм рт. ст., а также у людей с высоким нормальным АД при наличии очень высокого риска ССО. В этой связи необходимо напомнить, что в нашей стране также имеются моноформы валсартана, в частности, одной из них является препарат Вальсакор® (производства ООО «КРКА-РУС»).

Описанный алгоритм назначения АГТ на примере валсартана представлен на рисунке.

Среди имеющихся в настоящее время в арсенале кардиолога АГП обращают на себя внимание валсартаны группы компаний КРКА. Благодаря наличию моноформ

(Вальсакор®), двойных (Вальсакор® Н, Вамлосет®) и тройных комбинаций (Ко-Вамлосет) становятся возможными персонализация АГТ и полноценное соблюдение принципов стратегии одной таблетки, что в итоге позволяет достичь контроля АД у разнообразных групп пациентов.

Проблема приверженности пациентов лечению

Как было указано, в пересмотре Европейских рекомендаций по АГТ 2018 г. особый акцент сделан на приверженность пациентов лечению. В документе в частности подчеркивается, что низкая приверженность больного АГТ в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляет собой наиболее частую причину отсутствия должного контроля АД. К сожалению, на сегодняшний день эксперты констатируют, что как по данным исследований образцов мочи пациентов на содержание метаболитов АГП, так и по результатам эпидемиологических работ, основанных на анализе повторной выписки рецептов пациентам с АГ, приверженность АГТ остается низкой – менее 50% у 1/2 больных. В свою очередь, доказано, что плохая приверженность АГТ тесно коррелирует с повышенным сердечно-сосудистым риском [1], в связи с чем необходимы поиски путей ее улучшения. Существуют разные тактики достижения этой цели, одной из которых на уровне алгоритмов назначения АГП является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема 1 таблетки неприверженность терапии наблюдается приблизительно в 10% случаев, при назначении 2 таблеток этот показатель возрастает до 20%, 3 – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности имеет место в ситуации, если больной получает 5 таблеток и более [1]. С учетом изложенного создание двойных и тем более тройных ФК АГП (стратегия одной таблетки) служит эффективным методом повышения приверженности больных АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск развития ССО в целом и инфарктов, инсультов в частности и уменьшить показатели смертности населения.

Заключение

Таким образом, в обновленных Европейских рекомендациях по АГТ [1] представлено большое количество важных с практической точки зрения положений, затрагивающих вопросы стратификации риска, выявления ФР и ПООГ, а также в целом ведения пациентов с АГ и, конечно же, контроля АД. Бесспорно, наиболее важным аспектом этого документа служит применение стратегии одной таблетки на старте лечения у большинства больных АГ с пошаговым алгоритмом выбора тех или иных приоритетных ФК АГП. Такая стратегия АГТ, с нашей точки зрения, позволяет улучшить приверженность пациентов лечению, а также повысить его эффективность и безопасность. Также хотелось бы отметить, что в настоящее время в арсенале кардиолога имеется большое количество двух- и трехкомпонентных ФК АГП с широкой линейкой дозировок, позволяющей существенно персонализировать АГТ, а также с отличным профилем цена/эффективность, делающим их доступными для большого круга российских пациентов.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al; 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 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (12): 131–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-14

- [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Memorandum ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendatsiiam Evropeiskogo obshchestva kardiologov/Evropeiskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii po lecheniu arterial'noi gipertenzii 2018 g. *Ros. kardiol. zhurn.* 2018; 23 (12): 131–42. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-14 (in Russian).]
- Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 341–8.
- Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26 (8): 463–75.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- Van Sloten TT, Stehouwer CD. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel)* 2016; 4 (1): 24–7. DOI: 10.1159/000445354
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5): 1203–6. DOI: 10.1161/01.STR.00000065428.03209.64
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236–41.
- Kullo IJ, Bielak LF, Turner ST et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium: a community-based study. *Hypertension* 2006; 47 (2): 174–9. DOI: 10.1161/01.HYP.0000199605.35173.14
- Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81.617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015; 32: 927–36.
- Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press* 2016; 25: 333–6.
- Galzerano D, Capogrosso C, Di Michele S et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 113–33.
- Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Дралова О.В. Когда назначать валсартан? Применение блокатора рецепторов ангиотензина валсартана в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия.* 2013; 19 (5): 458–71. [Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Dralova O.V. Kogda naznachat' valsartan? Primenenie blokatora retseptorov angiotenzina valsartana v farmakoterapii serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Arterial'naya gipertenziya.* 2013; 19 (5): 458–71 (in Russian).]
- Остроумова О.Д., Гусева Т.Ф., Шорикова Е.Г. Применение препарата Вальсакор® при артериальной гипертензии: результаты словенского многоцентрового исследования. *Рус. мед. журн.* 2010; 18 (2): 642. [Ostroumova O.D., Guseva T.F., Shorikova E.G. Primenenie preparata Val'sakor® pri arterial'noi gipertenzii: rezul'taty slovenskogo mnogotsentrovogo issledovaniya. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18 (2): 642 (in Russian).]
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364 (9438): 937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
- Rapsomaniki E, Timmis A, George J et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383 (9932): 1899–911. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387 (10022): 957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- 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 (4): 726–33.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE et al; Val-HeFT Investigators. 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 (3): 548–57.
- Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667–75.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R и др. Итоги международного клинического исследования VICTORY: эффективность и безопасность антигипертензивной монотерапии валсартаном (Вальсакор®) и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом (Вальсакор® Н) у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Системные гипертензии.* 2017; 14 (2): 80–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89 [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Accetto R. et al. The results of the international clinical study VICTORY: efficacy and safety of antihypertensive monotherapy with valsartan (Valsacor®) and its fixed combination with hydrochlorothiazide (Valsacor® H) in routine clinical practice in patients with grade 1 and grade 2 hypertension. *Systemic Hypertension.* 2017; 14 (2): 80–9. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.80-89 (in Russian).]

22. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Accetto R. и др. Влияние антигипертензивной терапии валсартаном и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом на скорость пульсовой волны и центральное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени по результатам международного клинического исследования VICTORY. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13. [Chazova I.E., Martynuk T.V., Accetto R. et al. The influence of antihypertensive therapy of valsartan and fixed combination with hydrochlorothiazide use on pulse-wave velocity and central arterial pressure in patients with arterial hypertension of 1-2 stages in international VICTORY clinical trial. Systemic Hypertension. 2018; 15 (2): 6–13. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.2.6-13 (in Russian).]
23. Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на уровень артериального давления и параметры жесткости сосудов у пациентов с эссенциальной гипертензией 1–2 степени. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (6): 831–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839 [Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Vliianie fiksirovannoi kombinatsii valsartan/amlopidin na uroven' arterial'nogo davleniia i parametry zhestkosti sosudov u patsientov s essentsial'noi gipertoniei 1–2 stepeni. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2018; 14 (6): 831–9. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-6-831-839 (in Russian).]
24. Assaad-Khailil SH, Najem R, Sison J et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. Vasc Health Risk Management 2015; 11: 71–8. DOI: 10.2147/VHRM.S76599
25. Hagendorff A, Kurz I, Müller A, Klebs S. Evaluation of effectiveness and safety of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination therapy in hypertensive patients: an observational study. J Drug Assess 2014; 3 (1): 1–9. DOI: 10.3109/21556660.2014.884506

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков Алексей Иванович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: ak_info@list.ru

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Aleksei I. Kochetkov – Cand. Sci. (Med.), Research Assistant in Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of N.I.Pirogov Russian National Research Medical University – Russian Clinical and Research Center of Gerontology. E-mail: ak_info@list.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.01.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2019