

Принципы выбора фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств

Т.Е.Морозова[✉], Т.Б.Андрущишина, С.С.Андреев, М.А.Чукина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

Артериальная гипертензия остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума. Все большее число пациентов получают комбинированную антигипертензивную терапию для достижения целевых цифр артериального давления, расширяются показания для комбинированной терапии в дебюте лечения. Постоянно растет рынок фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. В статье приведен обзор ФК, зарегистрированных в Российской Федерации, рассматриваются клинические ситуации для преимущественного назначения той или иной ФК. Более подробно анализируются ФК, включающие блокатор рецепторов ангиотензина II и диуретики, в частности, обсуждаются преимущества ФК, включающих блокатор рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомил и тиазидоподобный диуретик хлорталидон.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, азилсартана медоксомил, хлорталидон, обзор.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Андреев С.С., Чукина М.А. Принципы выбора фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (12): 20–27.

Principles of selection of a fixed combination antihypertensive agents

T.E.Morozova[✉], T.B.Andrushchishina, S.S.Andreev, M.A.Chukina

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaya Pirogovskaya, d. 19

Hypertension remains the cornerstone of the cardiovascular continuum. An increasing number of patients receiving combination antihypertensive therapy to achieve target blood pressure, expanding indications for combination therapy at the onset of treatment. Constantly growing market of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs. The article gives an overview of the FC, registered in the Russian Federation, discussed the clinical situation for the purpose of the pre-emptive or other FC. A more detailed analysis of FC, including angiotensin receptor blocker II, and diuretics, in particular, discusses the benefits of FC, including angiotensin receptor blocker II azilsartan and thiazide diuretic chlorthalidone.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, pharmacotherapy, combination pharmacotherapy, fixed dose combinations, angiotensin II receptor blockers, thiazide diuretics, thiazide-like diuretics, azilsartan medoxomil, chlorthalidone, review.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Andreev S.S., Chukina M.A. Principles of selection of a fixed combination antihypertensive agents. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (12): 20–27.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении последних десятилетий остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума и является важнейшим фактором, обуславливающим развитие и усугубление как острых (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, острое расслоение аорты и др.), так и хронических кардиоваскулярных событий (ишемическая болезнь сердца стабильного течения, энцефало-, офтальмо- и нефропатия и т.д.) [1–5].

Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность АГ среди населения России сохраняется на стабильно высоком уровне и составляет более 40% [1, 6].

Чрезвычайно серьезной проблемой является отсутствие адекватного контроля артериального давления (АД) у большинства пациентов, страдающих АГ. Причины этого многочисленны и разнообразны, и одной из них является недостаточная приверженность пациентов антигипертензивной терапии, что неблагоприятно сказывается на риске развития кардиоваскулярных осложнений [7, 8].

Согласно современным рекомендациям, как российским, так и зарубежным, препаратами 1-го ряда для лечения АГ считаются препараты, доказавшие свое влияние на прогноз и относящиеся к 5 основным классам: диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК) и β-адреноблокаторы (β-АБ).

Выбор в пользу того или иного класса препаратов делается с учетом дифференцированного выбора фармакотерапии у каждого конкретного пациента с учетом его индивидуальных особенностей, наличия признаков поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний, характера коморбидной патологии (нарушения

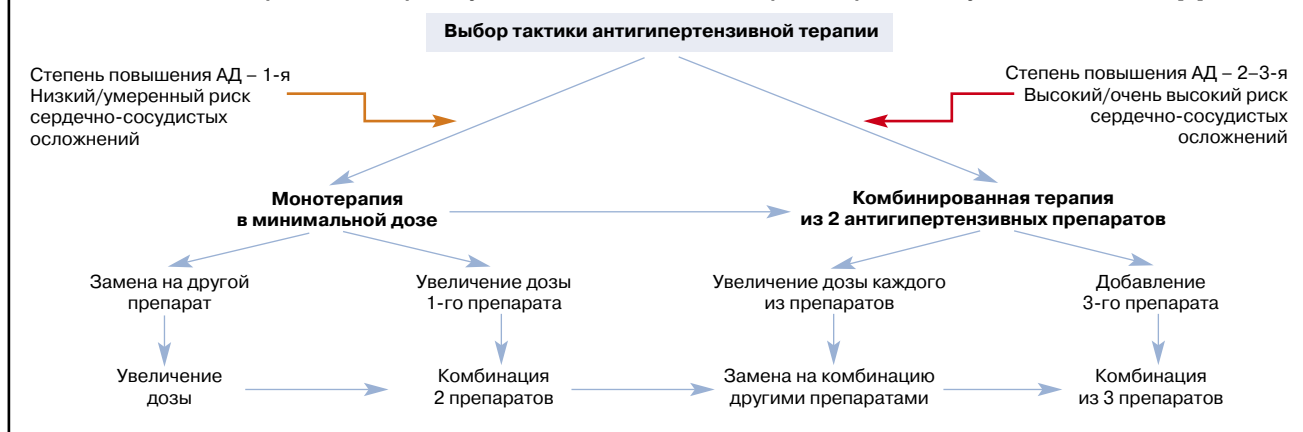
углеводного, липидного, пуринового обмена, болезни легких, сопровождающиеся бронхообструкцией, и пр.). Важно учитывать и другие характеристики пациентов, в частности пол, лекарственную непереносимость и др., которые также могут определять выбор того или иного антигипертензивного препарата [2, 3].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Хорошо известно, что для достижения целевых уровней АД большинству пациентов требуется назначение комбинированной терапии. В большинстве клинических исследований эффективность монотерапии составляет немногим более 60–90%. И сегодня уже практически все рекомендации единодушно признают обоснованность и целесообразность назначения комбинированной антигипертензивной терапии уже на старте лечения (рис. 1). Особенно это касается пациентов высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых событий с высоким исходным уровнем АД, с ассоциированными клиническими состояниями и множественными факторами риска [2–5, 9].

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием и сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ. Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание

Рис. 1. Тактика антигипертензивной терапии у больных АГ в зависимости от риска сердечно-сосудистых осложнений [3].



препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней: сердца, сосудов и почек.

Важным аспектом комбинированной терапии является взаимодействие лекарственных средств, принимаемых одновременно, которое может приводить к благоприятным последствиям в виде усиления терапевтической эффективности вследствие аддитивного действия, суммации или потенцирования эффектов, лучшей переносимости лечения и меньшей частоте побочных эффектов при использовании низких доз составляющих компонентов.

В основе эффективности комбинированной терапии лежит воздействие на разные патогенетические механизмы, взаимодополняющие друг друга. Каждая из групп антигипертензивных препаратов имеет свои преимущества и особенности применения в клинике внутренних болезней. Существенных различий по антигипертензивной эффективности между этими группами препаратов нет. Основные отличия касаются частоты и характера побочных эффектов, а также способности препаратов влиять на выживаемость и заболеваемость больных с АГ. Препараты всех этих групп можно использовать для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, однако на выбор препарата влияет множество факторов как клинического, так и социально-экономического характера.

Эффективная комбинация препаратов подразумевает использование препаратов из различных классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и уменьшения нежелательных явлений. При недостаточной комбинации 2 препаратов к терапии следует либо добавить 3-й препарат, либо изменить сочетание препаратов.

Фиксированные комбинации лекарственных средств

В настоящее время в руках врачей появляются все новые и новые фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов, обладающие как достоинствами, так и недостатками. Терапевтические преимущества ФК состоят в том, что при их использовании исключаются нерациональные комбинации лекарственных средств; возможно использовать более низкие дозы лекарственных препаратов в составе комбинации; ниже риск нежелательных эффектов; меньше количество принимаемых таблеток (у определенного контингента больных – до 1 таблетки в сутки) и больным легче соблюдать режим лечения; стоимость ФК обычно ниже, чем всех компонентов в отдельности [10–12]. Благодаря этому частота назначения ФК постепенно растет: с 12% в 2008 г. (исследование ПИФАГОР III) до 19,3% в 2013 г. [13, 14]. Вместе с этим возрастает и необходимость дифференцированного выбора отдельных ФК.

Далее мы рассмотрим разные ФК, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, и рациональные принципы их выбора.

Согласно современным международным и российским рекомендациям при выборе комбинаций антигипертензивных препаратов следует руководствоваться алгоритмом, представленным на рис. 2.

Наиболее рациональными на сегодняшний день считаются комбинации ИАПФ/БРА + диуретик и ИАПФ/БРА + АК.

Из возможных комбинаций (не являющихся 1-й линией терапии, но и не запрещенных) стоит отметить сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и β -АБ – оно необходимо при наличии у пациента ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. В формате ФК такие сочетания в настоящее время не представлены, в свободной комбинации же их используют у 37,4% пациентов. Другие сочетания из группы возможных встречаются сравнительно редко.

ИАПФ/БРА + диуретики

Самым распространенным сочетанием антигипертензивных лекарственных средств на протяжении многих лет остается сочетание препаратов, блокирующих эффекты РААС, – ИАПФ с диуретиками (табл. 1) или БРА с диуретиками (табл. 2), которое является и наиболее перспективным в терапии больных АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, органопротективным свойствам, безопасности и хорошей переносимости. Эффективность подобных комбинаций доказана в значительном количестве крупных клинических исследований и колеблется в пределах 69–87%.

Сочетание ИАПФ/БРА и диуретиков – один из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия

Рис. 2. Возможные комбинации антигипертензивных лекарственных средств [3].



Таблица 1. ФК ИАПФ + диуретик, зарегистрированные в Российской Федерации

ИАПФ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Зофеноприл	Гидрохлоротиазид	Зокардис плюс*	30/12,5
Эналаприл	Гидрохлоротиазид	Ко-ренитек	20/12,5
		Энап-Н, Энап-НЛ, Энап-НЛ 20	10/25, 10/12,5, 20/12,5
		Берлиприл плюс	10/25
		Приленап	10/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, НЛ	10/12,5, 20/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, Эналаприл-Акри НЛ	10/25, 10/12,5
		Рениприл ГТ	10/12,5
		Эналаприл/гидрохлоротиазид-Тева	20/12,5, 10/25,
Энафарм-Н	10/25		
Эналаприл	Индапамид	Энзискс**, Энзискс Дуо**, Энзискс Дуо Форте**	10/2,5, 10/2,5, 20/2,5
Лизиноприл	Гидрохлоротиазид	Ко-диротон	10/12,5, 20/12,5
		Ирузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
		Зониксем НД, Зониксем НЛ*	20/25, 10/12,5
		Лизиноприл Н	20/12,5,
		Рилейс-сановель плюс*	20/12,5
		Лизинотон Н	10/12,5, 20/12,5, 20/25, 20/12,5
		Лизоретик	10/12,5, 20/12,5
		Листрил Плюс	5/12,5
		Литэн Н	10/12,5, 20/12,5
Скоприл плюс	20/12,5, 20/25		
Каптоприл	Гидрохлоротиазид	Капозид	50/25
Фозиноприл	Гидрохлоротиазид	Фозид 20	20/12,5
		Фозинотек Н*	20/12,5
Фозикард Н	Гидрохлоротиазид	Фозикард Н	20/12,5
		Аккузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
Периндоприл	Индапамид	Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте	2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5
		Ко-Перинева	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Периндид	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл-индапамид Сандоз*	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл ПЛЮС индапамид	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Периндоприл-индапамид Рихтер*	2/0,625, 4/1,25

*Здесь и далее в табл. 2, 4–7 – по состоянию на декабрь 2015 г. на лекарственном рынке препарат недоступен;
**набор таблеток в одной упаковке, а не ФК.

и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА).

Комбинации ИАПФ и диуретика обеспечивают высокую органопротекцию, что доказано в многочисленных клинических исследованиях. Дополнительный благоприятный потенциал имеют ФК, в состав которых из диуретиков входит не гидрохлоротиазид, а индапамид или хлорталидон. Из ФК, отвечающих этим требованиям, в настоящее время в арсенале практического врача есть две ФК – это сочетание ИАПФ периндоприла с индапамидом и БРА азилсартана медоксомила с хлорталидоном.

Комбинация ИАПФ периндоприла с индапамидом давно используется в практике и имеет большую доказательную базу, свидетельствующую о ее высоком органопротективном потенциале и влиянии на прогноз. Далеко не последнюю роль в этом играет индапамид, который, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простаглицина в эндотелии и простаглицина E₂ в почках и благоприятным метаболическим профилем, а также, по данным экспериментальных исследований, влияет на массу миокарда левого желудочка за счет уменьшения объема кардиомиоцитов и перицеллюлярного фиброза.

Анализируя существующие ФК БРА, следует отметить, что не во всех из них используются адекватное соотношение БРА/диуретик. Например, сочетание лозартан/гидрохлоротиазид 25/12,5 мг не позволяет реализоваться благоприятным органопротективным эффектам лозартана, а при увеличении дозы (повышении числа принимаемых таблеток) доза гидрохлоротиазида превысит рекомендуемую экспертами, что может вызвать неблагоприятные метаболические эффекты и скажется на безопасности и переносимости.

Большой интерес представляет комбинация азилсартана медоксомила с хлорталидоном (торговое наименование Эдарби Кло), которая появилась в клинической практике не так давно и требует более подробного рассмотрения.

Особенности азилсартана медоксомила. Азилсартана медоксомил – пролекарство, которое быстро (1,5–3 ч) всасывается, превращаясь в активный метаболит – азилсартан. Биодоступность достаточно высока (около 60%, у остальных БРА – около 40%) и не зависит от приема пищи. Преимуществом азилсартана являются неконкурентный механизм взаимодействия с рецептором ангиотензина II, сильная и специфическая связь с ним (соотношение блокады рецепторов ангиотензина 1-го/2-го типа составляет порядка 10⁴). Таким образом, достигается наиболее полная

Таблица 2. ФК БРА + диуретик, зарегистрированные в РФ

БРА	Диуретик	Торговое название	Дозировки, мг
Азилсартана медоксомил	Хлорталидон	Эдарби Кло	40/12,5, 40/25
Валсартан	Гидрохлортиазид	Ко-Диован	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Вальсакор Н 80, Вальсакор Н 160, Вальсакор НД 160	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Дуопресс	80/12,5, 160/12,5
		Ванатекс Комби*	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Валз Н	80/12,5, 160/12,5, 160/25
Ирбесартан	Гидрохлортиазид	Коапровель	150/12,5, 300/12,5, 300/25
		Ибертан Плюс	150/12,5, 300/12,5, 300/25
Кандесартан	Гидрохлортиазид	Атаканд Плюс	16/12,5
		Кандекор Н 8, Кандекор Н 16, Кандекор Н 32, Кандекор НД 32	8/12,5, 16/12,5, 32/12,5, 32/25
		Ордисс Н	16/12,5, 32/12,5, 32/25
Лозартан	Гидрохлортиазид	Гизаар	50/12,5, 100/12,5
		Лориста Н, НД, Н 100	50/12,5, 100/25, 100/12,5
		Лозап Плюс	50/12,5
		Лозартан/гидрохлортиазид-Тева	50/12,5, 100/25
		Лозарел Плюс	50/12,5, 100/25
		Лозартан-Н Канон	50/12,5
		Презартан Н*	50/12,5
		Кардомин плюс-Сановель*	50/12,5
		Лозартан-Н Рихтер	50/12,5, 100/25
		Симартан-Н	25/12,5
Вазотенз Н	50/12,5		
Блоктран ГТ	50/12,5		
Олмесартан	Гидрохлортиазид	Кардосал плюс	20/12,5, 20/25
Телмисартан	Гидрохлортиазид	МикардисПлюс	40/12,5, 80/12,5, 80/25
Эпросартан	Гидрохлортиазид	Теветен плюс	600/12,5

Таблица 3. Преимущества совместного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона

Эффекты азилсартана медоксомила	Эффекты хлорталидона	Результат совместного применения азилсартана медоксомила и хлорталидона
Неконкурентная блокада рецепторов ангиотензина 1-го типа	Выведение натрия, хлора и воды Уменьшение чувствительности сосудистой стенки к прессорным эффектам	Выраженный антигипертензивный эффект
Сильная связь с рецепторами ангиотензина 1-го типа [15]	Длительный период полувыведения	Длительный эффект
Уменьшение инсулинорезистентности (воздействие на PPAR-γ) [30]	Возможное развитие гипергликемии	Снижение риска развития нежелательных метаболических эффектов комбинации
Снижение выведения калия	Выведение калия	

Примечание. PPAR – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом.

блокада эффектов ангиотензина II, что обуславливает высокую антигипертензивную активность данной молекулы. Большой период полувыведения обеспечивает длительный эффект: через 24 ч после приема азилсартана блокада рецепторов ангиотензина 1-го типа составляет около 60% [15–17].

Особенности хлорталидона. Диуретики – одна из наиболее старых и известных групп антигипертензивных препаратов. В России в настоящее время широко применяются 2 представителя этой группы – гидрохлортиазид и индапамид, тогда как хлорталидон представлен очень ограниченно и только в составе ФК. Для хлорталидона характерен длительный период полувыведения, который достигает 40–60 ч (полагают, что это связано с высокой степенью связи препарата с эритроцитами и медленным высвобождением из нее), что обеспечивает стабильный контроль АД на протяжении суток (для сравнения, период полувыведения гидрохлортиазида составляет порядка

8–10 ч). Высокая степень эффективности и благоприятный профиль безопасности хлорталидона, а также положительное влияние на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, снижение риска развития инсульта и инфаркта миокарда были доказаны в различных рандомизированных контролируемых исследованиях [18, 19].

Результаты опубликованных на сегодняшний день крупных метаанализов однозначно свидетельствуют о преимуществах хлорталидона и индапамида перед гидрохлортиазидом и по антигипертензивному потенциалу, и по метаболическим эффектам [20, 21].

Совместное применение БРА азилсартана медоксомила и тиазидоподобного диуретика хлорталидона в составе ФК является оправданным и в плане синергизма их действия, и в плане взаимонивелирования возможных негативных моментов (табл. 3).

Имеется положительный опыт использования Эдарби Кло, о чем свидетельствуют публикации последних лет.

Таблица 4. ФК ИАПФ+АК, зарегистрированные в РФ

ИАПФ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Лизиноприл	Амлодипин	Экватор	10/5, 20/5, 20/10
		Эквакард	5/5, 10/5
		Тенлиза*	10/5, 10/10, 20/5, 20/10
Периндоприл	Амлодипин	Престанс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Дальнева	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
		Периндоприл+амлодипин*	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
Эналаприл	Лерканидипин	Корипрен	10/10, 20/10
		Энап Л Комби*	10/10, 20/10
	Нитрендипин	Энанорм	10/20
Рамиприл	Амлодипин	Эгипрес	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
	Фелодипин	Триапин*	2,5/2,5, 5/5
Трандолаприл	Верапамил	Тарка	2/180

В ряде исследований показано, что ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД, превышающей таковую комбинации азилсартана медоксомила с гидрохлоротиазидом и олмесартана с гидрохлоротиазидом.

ИАПФ+АК и БРА+АК

К числу рациональных комбинаций относят также сочетание ИАПФ с АК (табл. 4) или БРА с АК (табл. 5). ИАПФ и АК снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффект, однако механизмы их действия различны и, таким образом, взаимно дополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а вазодилатирующее действие ИАПФ опосредовано за счет снижения активности РААС. В то время как ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, АК могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем ренина. Комбинированная терапия будет действенна в обоих случаях вне зависимости от уровня ренина. Негативный баланс натрия, вызванный приемом АК, может привести к увеличению эффективности ИАПФ.

Стимулирующее воздействие на РААС и симпатическую нервную систему ограничивает антигипертензивный эффект АК и может вызывать такие побочные эффекты, как отеки и тахикардия, особенно на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда. По способности к активации этой системы АК располагаются в следующем порядке (по убыванию): дигидропиридины короткого действия, дигидропиридины длительного действия, недигидропиридиновые АК. Комбинированное использование АК с ИАПФ способствует уменьшению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпато-адреналовой системы под действием АК.

Интерес представляет использование в составе комбинаций с ИАПФ не только амлодипина – лидера класса дигид-

ропиридинов, но и других представителей АК длительного действия: лерканидипина, фелодипина и нитрендипина, обладающих дополнительными свойствами (например, доказанная церебропротекция для нитрендипина) [27].

Учитывая эффективность и положительное влияние ИАПФ (БРА) и АК на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные в последние годы ФК этих лекарственных средств, вероятно, будут шире применяться у лиц, страдающих АГ. Кроме того, препараты обоих классов поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

β-АБ + дигидропиридиновый АК

Преимуществом данных ФК (табл. 6) является то, что все они практически содержат высокоселективные длительно действующие β-АБ (бисопролол, небиволол, метопролол замедленного высвобождения) и длительно действующие АК (чаще амлодипин).

В данных комбинациях реализуется рациональное сочетание вазоселективного действия амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления) и кардиопротективного действия β-АБ, что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр.

Наиболее предпочтительно применение такой ФК у следующих групп:

- стабильная ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

β-АБ + диуретик

Комбинация β-АБ + диуретик – самая неоднозначная (табл. 7), ее использование ограничено (в настоящее время принимают не более 4% пациентов) из-за риска развития

Таблица 5. ФК БРА+АК, зарегистрированные в РФ

БРА	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Валсартан	Амлодипин	Эксфорж	80/5, 160/5, 160/10
		Вамлосет	80/5, 160/5, 160/10
		Амлодипин+Валсартан*	80/5, 160/5, 160/10
Лозартан	Амлодипин	Амзаар	50/5, 100/5
		Лортенза	50/5, 50/10, 100/5, 100/10
		Амозартан*	50/5, 100/5
Ирбесартан	Амлодипин	Апроваск	150/5, 150/10, 300/5, 300/10
Телмисартан	Амлодипин	Твинста	40/5, 80/5, 80/10

Таблица 6. ФК β-АБ+АК, зарегистрированные в РФ

β-АБ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Амлодипин	Конкор АМ	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Нипертен Комби*	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Алотендин*	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
Небиволол	Амлодипин	Небилонг АМ	5/5
Метопролола сукцинат	Фелодипин	Логимакс	5/47,5
Атенолол	Амлодипин	Теночек	50/5

Таблица 7. ФК β-АБ + диуретик, зарегистрированные в РФ

β-АБ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Гидрохлоротиазид	Лодоз	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Арител Плюс	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Бисангил	2,5/6,25, 5/6,25
		Бипрол плюс*	5/12,5, 10/25
Небиволол	Гидрохлоротиазид	Небилонг Н	5/12,5
Атенолол	Хлорталидон	Тенорокс	50/12,5, 100/25
		Тенорик	50/12,5, 100/25
		Теноретик	100/25
		Тенонорм	50/12,5, 100/25
		Атегексал композитум*	50/12,5, 100/25
		Атенолол композитум Сандоз*	50/12,5, 100/25
		Атенолол композитум*	50/12,5, 100/25
Пиндолол	Клопамид	Вискалдикс	10/5

Таблица 8. Многокомпонентные ФК антигипертензивных препаратов

Состав	Торговое название	Дозировка, мг
Амлодипин + периндоприл + индапамид	Ко-Дальнева	10/8/2,5, 10/4/1,25, 5/8/2,5, 5/4/1,25, 5/2/0,625
Винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл	Гипотэф	2,5/0,75/25/5
Валсартан + амлодипин + гидрохлоротиазид	Ко-Эксфорж	160/10/12,5, 160/10/25, 160/5/12,5, 160/5/25

нарушений углеводного и липидного обмена, а также сексуальной дисфункции [28].

С целью снижения риска нежелательных явлений при использовании этих ФК не следует назначать их пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, повышенными индексами инсулинорезистентности.

ФК, включающие 3 антигипертензивных компонента

В клинической практике имеются ФК, содержащие больше 2 препаратов в таблетке. В настоящий момент в РФ зарегистрированы 3 таких препарата: 2 представляют собой комбинацию блокатора РААС, АК и диуретика, 1 включает не только ИАПФ, диуретик и β-АБ, но и нейропротектор винпоцетин (табл. 8).

Трехкомпонентная ФК может оказаться полезной при лечении пациентов с недостаточным контролем АД на 2 препаратах, но она потребует от врача и пациента серьезных усилий при титрации доз (в таком случае удобно наличие «линейки» с различными дозировками), также она чревата сложностью выявления причины нежелательных лекарственных явлений.

Заключение

Таким образом, необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для комбинированной фармакотерапии и более широкого использования ФК антигипертензивных препаратов, количество которых неуклонно растет в последние годы. Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирую-

щих активность РААС, с диуретиками. Одним из таких препаратов является препарат Эдарби Кло, ФК азилсартана медоксомила с хлорталидоном, который обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД, превосходящей такую комбинацию азилсартана с гидрохлоротиазидом и олмесартана с гидрохлоротиазидом, в сочетании с хорошей переносимостью [23, 29].

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhermakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiya. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Кардиол. вестн. 2015; 1: 5–30. / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii». Rabochnaya gruppya po podgotovke teksta: Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhermakova Yu.V. Kardiol. vestn. 2015; 1: 5–30. [in Russian]
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
5. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Под ред. С.В.Недогода. Общероссийская общественная организация «Содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная Лига». СПб., 2015. / Algoritmy vedeniya patientsa s arterial'noi gipertenziei. Pod red. S.V.Nedogoda. Obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Sodeistviya profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii «Antigipertenzivnaya Liga». SPb., 2015. [in Russian]
6. Оганов Р.Г. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
7. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S., Kukushkin S., Manoskchina E., Timofeeva T. Arterial'naya gipertenziya i priverzhennost' terapii. Vrach. 2009; 12: 39–42. [in Russian]

8. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
9. Corrao G, Parodi A, Zambon A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
10. Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. *Сист. гипертензии*. 2015; 12 (3): 25–9. / Morozova T.E., Andreev S.S. Fiksirovannye kombinatsii v lechenii arterial'noi gipertenzii – real'nyi put' uluchsheniia kontrolya arterial'nogo davleniia. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 25–9. [in Russian]
11. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015; 2: 8–12. / Iudina I.Yu., Morozova T.E. Klinicheskoe primeneniye fiksirovannykh kombinatsii antigipertenzivnykh lekarstvennykh sredstv. *Lechashchii vrach*. 2015; 2: 8–12. [in Russian]
12. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
13. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*. 2010; 13: 87–95. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. i dr. Analiz farmakoterapii arterial'noi gipertenzii po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR III. *Farmateka*. 2010; 13: 87–95. [in Russian]
14. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Сист. гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertenzii PIFAGOR IV (opros patsientov s arterial'noi gipertenziei). *Sist. gipertenzii*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
15. Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
16. Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 467–72.
17. Bönner G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens* 2013; 27 (8): 479–86.
18. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
19. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
20. Norman M. Kaplan Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects. *Hypertension* 2015; 65 (5): 983–4.
21. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O'Keefe JH. Review Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol* 2015; 11 (2): 203–17.
22. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 84–92.
23. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. *Am J Med* 2012; 125: 1229e1–1229e10.
24. Kupfer S, Neutel JM, Cushman WC et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2012; 30 (e-Suppl. 1): e-162.
25. Sica DA, Zhao L, Oparil S et al. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease. *J Hypertens* 2014; 32 (e-Suppl. 1): e-582.
26. Juhász A, Collier D, Caulfield M et al. Achievement of blood pressure targets and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed dose combination versus azilsartan medoxomil in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy. *J Hypertens* 2015; 33 (e-Suppl. 2): e-8.
27. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
28. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
29. Cushman W, Bakris G, White W et al. Azilsartan medoxomil plus chlorthalidone reduces blood pressure more effectively than olmesartan plus hydrochlorothiazide in stage 2 systolic hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 310–8.
30. Iwai M, Chen R, Imura Y, Horiuchi M. TAK-536, a new AT1 receptor blocker, improves glucose intolerance and adipocyte differentiation. *Am J Hypertens*. 2007; 20: 579–586

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андрущишина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Андреев Сергей Сергеевич – клин. ординатор каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Чукина Мария Александровна – аспирант каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru