

Рациональный выбор комбинированной антигипертензивной терапии

Т.Е.Морозова[✉], С.В.Гонтаренко

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзоре представлены данные, касающиеся оптимизации фармакотерапии артериальной гипертонии с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений фиксированными комбинациями антигипертензивных лекарственных средств на основе применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертония, фармакотерапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, периндоприл, индапамид, комбинированная терапия, фиксированные комбинации.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Рациональный выбор комбинированной антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 10–15.

Rational choice of combination antihypertensive therapy

T.E.Morozova[✉], S.V.Gontarenko

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The review presents data concerning the optimization of pharmacotherapy of hypertension to reduce the risk of cardiovascular diseases and their complications fixed combinations of antihypertensive drugs, on the basis of application perindopril and indapamide.

Key words: cardiovascular disease, cardiovascular risk, arterial hypertension, pharmacotherapy, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, perindopril, indapamide combination therapy, fixed combination.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Gontarenko S.V. Rational choice of combination antihypertensive therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 10–15.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) на протяжении многих лет продолжает оставаться ведущим фактором риска развития многих сердечно-сосудистых и цереброваскулярных болезней (ЦВБ), которые в официальной статистике представлены как заболевания системы кровообращения и являются ведущими причинами смертности населения в России. Именно на их долю приходится более 55% смертей среди умерших от всех причин [1].

Эти данные придают особую значимость вопросам оптимизации фармакотерапии АГ с целью снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности. В связи с этим актуальной проблемой для практического врача остаются поиск индивидуального подхода к ведению больных АГ и дифференцированный выбор лекарственных средств (ЛС).

Место комбинированной терапии

Главная, долгосрочная цель лечения пациентов с АГ, как сформулировано в европейских и российских клинических рекомендациях последних лет по диагностике и лечению АГ, состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ: фатальных и нефатальных ССЗ, ЦВБ и хронических болезней почек [1–4]. Достичь этого возможно только при сочетании ряда условий, а именно:

- снижению артериального давления (АД) до целевых уровней;
- коррекции модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.);
- органопротекции (предупреждение/замедление темпов прогрессирования и/или уменьшение выраженности поражения органов-мишеней – ПОМ);
- рациональном и эффективном лечении имеющих ССЗ, ЦВБ и почечных заболеваний.

В соответствии с этими же международными и отечественными рекомендациями по лечению АГ в последнее время наблюдается тенденция к повышению значимости и частоты применения комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) для достижения целевого уровня АД. Это основывается на большой доказательной базе. Результаты крупномасштабных клинических исследований по-

следних лет убедительно свидетельствуют о том, что для достижения целевого уровня АД большинству пациентов необходимо назначать несколько антигипертензивных препаратов (АГП).

Известно, что эффективность комбинированной АГТ существенно превышает результативность монотерапии каким-либо одним АГП, о чем свидетельствуют результаты крупнейшего метаанализа, объединившего 42 плацебо-контролируемых исследования [5].

Комбинации из двух АГП и более рекомендуется назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии, в первую очередь больным с высоким сердечно-сосудистым риском, т.е. пациентам с АГ 2-й или 3-й степени и/или наличием трех факторов риска и более с субклиническим ПОМ, имеющим сахарный диабет (СД) или метаболический синдром (МС), а также тем, у кого уже имеются ассоциированные клинические состояния.

Рациональные комбинации ЛС имеют ряд неоспоримых преимуществ. В первую очередь это возможность влияния сразу на несколько патогенетических механизмов формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД невысокими дозами обоих ЛС, при меньшем количестве побочных эффектов, позволяет избежать эффекта ускользания, взаимно нивелирует возможные неблагоприятные эффекты обоих ЛС, обеспечивает наиболее действенную органопротекцию и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Во время выбора конкретных препаратов при назначении комбинированной терапии следует очень тщательно взвешивать все за и против конкретной комбинации ЛС, учитывать показания и противопоказания, возможные побочные эффекты и пр.

Желательно, чтобы ЛС, входящие в комбинированную терапию, отвечали следующим требованиям:

- воздействовали на разные прессорные механизмы повышения АД;
- обладали синергизмом действия;
- не усугубляли факторы риска;
- обладали благоприятным влиянием на органы-мишени;
- использовались в различных дозах.

Монотерапия, безусловно, также имеет свои преимущества в определенных клинических ситуациях. Однако при

неэффективности монотерапии поиск другого, более эффективного или лучше переносимого препарата затягивает процесс достижения целевого АД и существенно снижает приверженность лечению.

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям. С точки зрения благоприятного сочетания фармакологических свойств препаратов наиболее оправданными являются сочетания:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + диуретик;
- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА) + диуретик;
- ИАПФ + антагонист кальция (АК);
- БРА + АК.

Именно эти комбинации имеют наибольшую доказательную базу и именно они составляют основу алгоритма, представленного в современных европейских и российских рекомендациях (рис. 1).

В то же время стоит помнить и о возможности развития неблагоприятных последствий при выборе нерациональных комбинаций АГП, в частности, при сочетании β -адреноблокатора (β -АБ) с верапамилом или дилтиаземом, АК дигидропиридинового ряда с α -АБ. Нерационально комбинирование препаратов с одинаковым механизмом действия (возможно усиление компенсаторных механизмов повышения АД) и сходным спектром нежелательных явлений (табл. 1).

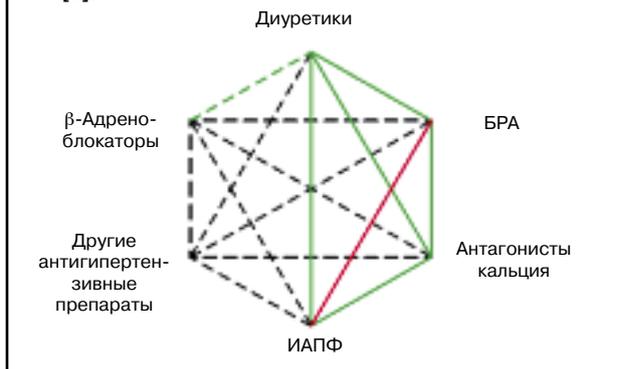
Значение ФК: преимущества и недостатки

Все более широкое распространение в клинической практике получают фиксированные комбинации (ФК) АГП. Их целесообразно применять в первую очередь у тех больных, у которых коррекция АД достигается при однократном приеме препаратов. Использование ФК позволяет улучшить приверженность пациента терапии и тем самым повысить ее эффективность.

В целом можно отметить следующие преимущества фиксированных лекарственных комбинаций:

- простота назначения и титрования дозы;
- повышение эффективности и более частое достижение целевого АД;
- потенцирование действия за счет воздействия компонентов на разные патогенетические механизмы повышения АД;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, противодействующих снижению АД;
- усиление органопротективных эффектов;
- уменьшение частоты и ослабление побочных эффектов за счет снижения доз компонентов;
- удобство для пациента и улучшение приверженности большого лечению;
- фармакоэкономические преимущества – уменьшение стоимости терапии;

Рис. 1. Рекомендуемые комбинации антигипертензивных ЛС [3].



- исключение возможности назначения нерациональных комбинаций.

В то же время существуют некоторые ограничения фиксированных лекарственных комбинаций, такие как невозможность коррекции дозы каждого компонента, сложность интерпретации побочных эффектов.

На протяжении последних лет одной из наиболее часто назначаемых комбинаций АГП является сочетание ИАПФ и диуретика, а ФК периндоприла с индапамидом, которая выпускается в трех дозировках – Нолипрел® А, Нолипрел® А форте, Нолипрел® А Би-форте – по данным эпидемиологического исследования ПИФАГОР, является с точки зрения российских врачей самой популярной и самой часто назначаемой ФК [6].

Каждый из компонентов Нолипрела А, периндоприл и индапамид, как вместе, так и по отдельности имеет очень большой и положительный опыт использования.

Преимущества периндоприла

Периндоприл изучался в большом количестве исследований, самыми крупными и значимыми среди которых следует отметить такие, как PROGRESS [7], EUROPA [8], ASCOT [9], HYVET [10], ADVANCE [11]. В них помимо антигипертензивной эффективности изучались разные аспекты органопротекции и влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений при долговременном применении у разных категорий больных.

По данным результатов исследований, периндоприл у больных АГ с высоким риском во многом обеспечил ИАПФ первенство в снижении риска смерти от всех причин по сравнению с БРА. Так, в метаанализе L. van Vark и соавт. [12] наглядно демонстрируются снижение общей смертности на 10% в подгруппе ИАПФ и отсутствие таковой при лечении БРА.

Особое место ИАПФ в терапии АГ, с одной стороны, определяется тем, что снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) помимо уменьшения АД сопровождается многочисленными положи-

Таблица 1. Неблагоприятные эффекты нерациональных комбинаций АГП

Комбинации ЛС	Возможные неблагоприятные последствия
Два ЛС одной группы	Повышение риска развития характерных для группы побочных эффектов
Недигидропиридиновые АК (дилтиазем, верапамил) + β -АБ	Атриовентрикулярная блокада Брадикардия
ИАПФ + калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
Дигидропиридиновый АК + α -АБ	Гипотония Тахикардия
β -АБ + антагонисты имидазолиновых рецепторов	Сонливость, заторможенность
Диуретик + β -АБ	Гипергликемия Дислипидемия

тельными эффектами, такими как регресс гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), восстановление или улучшение эндотелиальной функции, предотвращение сосудистого ремоделирования, замедление прогрессирования заболевания почек, а также улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности к инсулину, снижение ингибитора активатора плазминогена-1 и др.

Кроме того, в отличие от БРА ИАПФ имеют способность повышать концентрацию брадикинина и оксида азота (NO) в плазме крови и ингибировать симпатическую нервную систему. Как известно, брадикинин, накапливаясь в эндотелии, действуя через β_2 -рецепторы брадикинина, вызывает релаксацию гладких мышц сосудов и способствует высвобождению зависимого от эндотелия релаксирующего фактора и вазоактивных простагландинов (простаглицлина и простаглицлина E_2), увеличивает экспрессию NO-синтетазы, улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, усиливает фибринолиз (за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена) и уменьшает ремоделирование сердца и сосудов, противодействуя таким образом эффектам ангиотензина (АТ) II, реализуемым через АТ₁-рецепторы. Кининовая система является противодействующей для РААС, блокирование АПФ потенциально повышает уровень кининов в разных тканях. Таким образом, острые вазодилатирующие эффекты, антипролиферативные, вазопротективные, антиатеросклеротические свойства ИАПФ также можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными с предотвращением расщепления брадикинина, причем наибольший успех в этом имеют те ИАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью к тканевой (эндотелиальной) РААС [13].

Важное значение имеет хороший профиль безопасности периндоприла, что существенно расширяет возможности его применения. По данным метанализа [14], включающего данные 27 492 лиц с ССЗ, кашель, который связан с блокадой разрушения брадикинина при приеме ИАПФ, встречается у 3,9% больных, что ниже, чем ранее сообщалось в литературе. Клиническими детерминантами возникновения сухого кашля являются женский пол, пожилой возраст и использование гиполипидемических препаратов. Также не было отмечено зависимости возникновения кашля от принимаемой дозы ИАПФ.

По данным клинических исследований, периндоприл среди ИАПФ имеет высокий уровень доказательности его положительного влияния на функцию эндотелия и именно с этим эффектом связывают наличие особых показаний к применению препарата [11, 15, 16]. Липофильность препарата и связанная с ним высокая аффинность к тканевому АПФ обуславливают способность периндоприла повышать чувствительность тканей к инсулину и таким образом оказывать благоприятное влияние на углеводный и липидный обмен [17].

Периндоприл может быть препаратом выбора у больных АГ в сочетании с ожирением, поскольку его назначение означает, по сути, проведение патогенетически обоснованной терапии и возможность комплексно воздействовать на активность адипокинов (лептин, адипонектин), маркеры эндотелиальной дисфункции, воспаления и т.п., и благодаря этому снижать суммарный кардиоваскулярный риск [18].

Еще одно уникальное показание к применению периндоприла – профилактика повторного инсульта. Эффективность периндоприла у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, продемонстрирована в исследовании PROGRESS, где изучали влияние периндоприла с индапамидом на риск повторного инсульта у лиц с анамнезом ЦВБ [16].

Кроме того, по данным нашего исследования, у больных АГ 1–2-й степени с нарушениями когнитивных функций

без ЦВБ в анамнезе [19] ИАПФ периндоприл по сравнению с эналаприлом наряду с сопоставимой антигипертензивной эффективностью обладает более выраженным и дозозависимым церебропротективным эффектом по данным нейropsychологического тестирования, улучшает качество жизни, в большей степени снижает уровни АТ II и эндотелина-1, что свидетельствует о большем влиянии на активность РААС и функцию эндотелия и позволяет говорить об его плейотропных свойствах у пациентов с АГ с нарушениями когнитивных функций.

При применении БРА, по данным последних рекомендаций Американской ассоциации по изучению инсульта (American Stroke Association – ASA, 2010), указано на отсутствие какого-либо особого преимущества применения этих препаратов у пациентов с инсультом в анамнезе [20]. В то же время в этих рекомендациях указано о пользе применения диуретиков как по отдельности, так и в комбинации с ИАПФ (класс I; уровень доказательности А).

Преимущества индапамида

Индапамид – широко применяемый в лечении АГ эффективный и метаболически нейтральный препарат. Так, в рекомендациях британского общества по АГ индапамид наряду с хлорталидоном указан как приоритетный диуретик в моно- и комбинированной терапии АГ [21].

Доказано, что индапамид не вызывает гипокалиемии, изменений в углеводном [22] и липидном профиле [23]. Помимо мочегонного эффекта индапамид оказывает вазодилатирующее действие за счет снижения содержания натрия в стенке артерий, регулирования поступления кальция в гладкомышечные клетки сосудов, а также увеличения синтеза простаглицлина E_2 в почках и простаглицлина в эндотелии [24].

Таким образом, индапамид, оказывая более выраженное по сравнению с другими диуретиками прямое действие на сосуды, влияет на эндотелиальную функцию. Он оказывает антиоксидантное действие, повышая биодоступность NO и уменьшая его разрушение [25]. Более того, в исследовании LIVE доказана способность терапии индапамидом вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка [26].

Эффективность Нолипрела А

Эффективность Нолипрела А была изучена во многих международных и российских клинических исследованиях, результаты которых позволили выявить неоспоримые преимущества этой комбинации АГП. Наиболее крупные и значимые международные и российские клинические исследования Нолипрела А у самых разных категорий больных АГ, включая пациентов пожилого возраста, с диабетической и недиабетической нефропатией, микроальбуминурией, ГЛЖ, СД типа 2, МС, изолированной систолической АГ, представлены в табл. 2.

Одним из наиболее значимых и крупномасштабных исследований Нолипрела А форте является исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease – preterax and Damicron MR Controlled Evaluation) с участием 11 140 больных СД типа 2 с высоким риском осложнений. В нем было доказано, что у больных СД типа 2 Нолипрел® А снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая общую смертность [11, 35]. Лечение Нолипрелом А у пациентов с СД типа 2 привело к достоверному снижению риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$) и сердечно-сосудистых причин на 18% ($p=0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$). Улучшение контроля АД с помощью Нолипрела А форте у больных СД типа 2 привело к реальному снижению смертности.

Дополнительный анализ результатов этого исследования по оценке влияния комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел® А/Нолипрел® А форте), данные которого были представлены в 2010 г., также показал положительное влияние на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД типа 2 и хроническими почечными заболеваниями, диагностированными по определению скорости клубочковой фильтрации [36].

Терапевтические выгоды от присоединения Нолипрела А/Нолипрела А форте к лечению лиц с СД типа 2 в виде снижения риска сердечно-сосудистых, почечных осложнений и смертности были получены у всех больных независимо от исходного состояния почечной функции, причем наибольшее снижение абсолютного риска отмечалось у больных с хроническими почечными заболеваниями.

Большой как научный, так и практический интерес представляют результаты долгосрочного наблюдения ADVANCE-ON в течение почти 6 лет за пациентами, которые ранее участвовали в исследовании ADVANCE. Всего в нем участвовало 8494 человека, которые дали согласие на дальнейшее наблюдение. Снижение риска общей и сердечно-сосудистой смертности, которое наблюдалось в группе, получавшей ранее в ходе исследования активную терапию, снижающую АД, к концу срока наблюдения за рамками исследования было менее выраженным, но статистически достоверным; отношения рисков были 0,91 (95% доверительный интервал – ДИ 0,84–0,99; $p=0,03$) и 0,88 (95% ДИ, 0,77–0,99; $p=0,04$) соответственно.

Анализ 9,9 года наблюдения ADVANCE-ON показал, что именно в группе пациентов, принимавших с самого начала исследования Нолипрел® А форте, риск смерти от любых причин достоверно снизился на 9%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин – на 12% по сравнению с соответствующими показателями у участников контрольной группы (рис. 2).

Возможным объяснением полученных долгосрочных преимуществ может быть улучшение структуры микро- и макрососудистого русла, сердца и других органов-мишеней под влиянием терапии Нолипрелом А форте в той группе, которая принимала данную комбинацию с самого начала исследования ADVANCE.

Полученные результаты делают ADVANCE-ON первым и единственным исследованием, которое показало долгосрочные преимущества по сохранению жизни у больных СД типа 2 с помощью АГТ и подтвердило важность раннего назначения Нолипрела А форте пациентам с АГ и СД типа 2, а также необходимость продолжительного приема Нолипрела А для оптимального контроля АД и длительного улучшения прогноза.

Таким образом, АГТ периндоприлом/индапамидом средней продолжительностью в 4,5 года у пациентов с длительным анамнезом СД типа 2 приводит к небольшому, но статистически значимому долговременному позитивному влиянию в отношении смерти по любой или по сердечно-сосудистой причине [31].

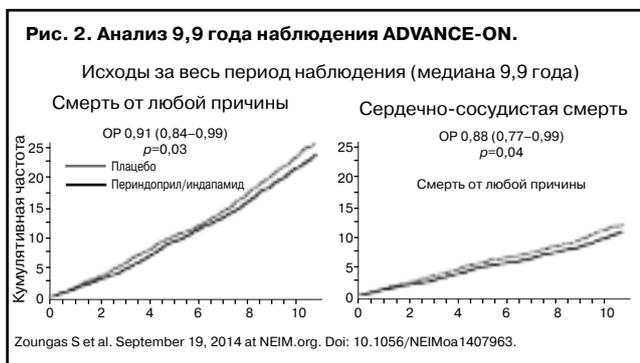
В российской клинической практике в последнее время широко используется препарат Нолипрел® А Би-форте, содержащий полную дозовую комбинацию ИАПФ периндоприла А 10 мг и тиазидоподобного диуретика индапамида 2,5 мг. Несмотря на сравнительно небольшой срок его клинического использования, уже есть убедительные доказательства его эффективности и при хорошем спектре переносимости и безопасности при применении у пациентов разных категорий. Этот препарат может с высокой степенью безопасности использоваться в качестве стартовой терапии у нелеченых пациентов или больных с недостаточным эффектом других АГП [37].

Применение высоких доз АГП у пациентов с неконтролируемой АГ обосновано также тем, что помимо снижения давления при такой терапии уменьшению частоты сердеч-

Таблица 2. Международные и российские исследования эффективности Нолипрела А у пациентов с АГ

Название исследования	Число пациентов	Препараты	Категория больных	Результаты
PREMIER (PREterax in albuminuria rEGression, 2003) [30]	457	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте vs эналаприл 10–40 мг	АГ	Нолипрел® А форте в большей степени, чем эналаприл в высокой дозе 40 мг, уменьшал выраженность альбуминурии у больных СД типа 2 и АГ независимо от влияния на уровень АД
PICXEL (2005) [29]	679	Нолипрел® А форте vs ИАПФ, эналаприл	АГ, ГЛЖ	Нолипрел® А форте более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД Наиболее выраженный регресс ГЛЖ (-17,5 г/м ²), Нолипрел® А Би-форте
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation, 2007) [11]	11 140	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте/Нолипрел® А Би-форте vs плацебо	СД типа 2 и высокий риск осложнений	Относительный риск главных макро- и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% ($p=0,04$). Достоверное уменьшение риска смерти от всех причин на 14% ($p=0,03$) и от сердечно-сосудистых причин – на 18% ($p=0,03$). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% ($p=0,02$) и почечных осложнений на 21% ($p<0,0001$) в основном за счет снижения риска развития микроальбуминурии на 21% ($p<0,0001$)
ОПТИМАХ II (2010) [27]	24 069	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте	Изучалось влияние МС по критериям НСЕР АТРИИ на контроль АД у больных АГ	Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения Нолипрела А форте – как начальная терапия, замена или дополнительная терапия, и не зависела от наличия МС
СТРАТЕГИЯ А (2010) [32]	1726	Нолипрел® А форте	АГ с высоким риском и недостаточным контролем АД	Достоверное снижение АД в среднем со 157/94 до 131/81 мм рт. ст. к 4 мес лечения, что позволило в большинстве случаев достичь целевого уровня АД
СКИФ-2 (2010) [33]	637	Нолипрел® А форте	Влияние на функцию почек у больных АГ и СД типа 2	Снижение САД на 34,7 мм рт. ст., ДАД – 16,5 мм рт. ст. ($p<0,001$) по сравнению с исходными показателями
ПРАКТИК (2010) [34]	762	Нолипрел® А Би-форте	Неконтролируемая АГ и СД типа 2	Высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость
FALCO FORTE (2011) [28]	2327	Нолипрел® А/Нолипрел® А форте vs плацебо	АД > 140/90 мм рт. ст. с низким/средним риском и АД > 130/85 мм рт. ст. с 3 факторами риска и более	Статистически достоверное снижение САД и ДАД, целевое АД 87,1%
ADVANCE-ON [31]	8494	Нолипрел® А/Нолипрел® А Би-форте	Долгосрочные эффекты терапии у больных АГ и СД типа 2	Долгосрочные преимущества по сохранению жизни у лиц с СД типа 2

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.



но-сосудистых осложнений способствуют быстрота достижения целевых цифр АД и поддержание его нормального уровня (в клинических исследованиях это определяется как процент визитов, во время которых регистрируют нормальные цифры АД).

Особенно следует подчеркнуть, что использование высоких доз периндоприла и индапамида в данной комбинации обеспечивает более выраженный органопротективный эффект. На том этапе, когда пациенты обращаются к врачу, у большинства из них, как правило, уже имеют место

изменения органов-мишеней. Именно поэтому выбор полнодозовой ФК обеспечит и более выраженные эффекты [38].

Таким образом, на сегодняшний день ФК ИАПФ с диуретиком остается одной из наиболее предпочтительных при АГ. Она подтверждает не только мощный антигипертензивный потенциал препарата, но и его способность предотвращать почечные, коронарные осложнения и cerebrovasкулярные события, оказывать влияние на прогрессирование атеросклероза, возникновение новых случаев СД и достичь статистически значимого снижения общей смертности.

Литература/References

1. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии». 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/Klinicheskie-rekomendatsii-Diagnostika-i-lechenie-arterial'noi-gipertonii>. 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii> [in Russian]
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации ВНОК/РМОАГ (четвертый пересмотр). Системные гипертонии. 2010; 7 (3). / Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3). [in Russian]
3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281–357.

4. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
5. Wald DS et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J Med* 2009; 122 (3): 290.
6. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека*. 2009; 2: 98–103. / Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteinberg L.L. i analiticheskaia grupa issledovaniia PIFAGOR. Analiz vrachebnoi praktiki provedeniia antigipertenzivnoi terapii v Rossii (po dannym issledovaniia PIFAGOR III). *Farmateka*. 2009; 2: 98–103. [in Russian]
7. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of aperiindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
8. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
10. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *NEJM* 2008; 358: 1887–98.
11. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828–40.
12. Vark van LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a metaanalysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2088–97.
13. Романенко В.В., Романенко З.В. Ингибиторы АПФ – препараты первой линии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2014; 3 (9): 5–25. / Romanenko V.V., Romanenko Z.V. Ingibitory APF – preparaty pervoi linii v lechenii serdечно-sosudistykh zabolevaniy. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaia praktika i zdorov'e*. 2014; 3 (9): 5–25. [in Russian]
14. Brugs JJ, Arima H, Remme W et al. The Incidence and Clinical predictors of ACE inhibitor Induced Dry Cough by Perindopril in 27,492 Patients with Vascular Disease: A Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS-trials comparing a perindopril-treatment regimen versus placebo. *Int J Cardiol* 2014. Doi:10.1016/j.ijcard. 2014.07.108.
15. Daly CA, Fox KM, Remme WJ. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26: 1369–78.
16. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O. Effects of blood pressure lowering of cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005; 112 (11): 1644–50.
17. Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла – прЕстарима в лечении больных артериальной гипертензией в разных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). *Системные гипертензии*. 2009; 6 (4): 50–3. / Mychka V.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. The improved form perindopril in treatment of arterial hypertension in various clinical situations (PREMIA). *Systemic Hypertension*. 2009; 6 (4): 50–3. [in Russian]
18. Морозова Т.Е., Латыпова Е.Р. Большой АГ с ожирением: влияние на биомаркеры как инструмент персонализированного подхода к терапии. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 3 (101): 94–9. / Morozova T.E., Latypova E.R. Bol'noi AG s ozhireniem: vliianie na biomarkery kak instrument personalizirovannogo podkhoda k terapii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2013; 3 (101): 94–9. [in Russian]
19. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В. Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I–II степени. *Лечащий врач*. 2014; 7: 15–20. / Morozova T.E., Gontarenko S.V. Vliianie antigipertenzivnykh preparatov na sostoiianie kognitivnykh funktsii u bol'nykh arterial'noi gipertenzii I–II stepeni. *Lechashchii vrach*. 2014; 7: 15–20. [in Russian]
20. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *American Stroke Association*. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
21. Nice guidelines. Management of hypertension in adults in primary care. Update of clinical guidelines 18 and 34, 2011. <http://www.nice.org.uk>
22. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A et al. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 67–71.
23. Harrower A, McFarlane G, Donnelly T et al. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl. II): 161–3.
24. Mironneau J. Indapamide-induced inhibition of calcium movement in smooth muscles. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl. IB): 10–4.
25. Schini VB, Dewey J, Vanhoutte PM. Related effects of indapamide on endothelium – dependent relaxations in isolated canine femoral arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65: H6–10.
26. Gosse PH, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus Enalapril 20 mg: LI-VE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
27. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (2): 443–51.
28. Pella D. Efficacy and safety of treatment of hypertensive patients with fixed combination perindopril/indapamide up to 10/2.5 mg: results of the FALCO FORTE programme. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2011; 18 (3): 107–13.
29. Dahlof B, Grosse P, Gueret P et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PIXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
30. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. *Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER*. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
31. Zoungas S et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. Doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
32. Чазова И., Ратова Л., Мартынюк Т. от имени коллектива авторов. Итоги Российского исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А Форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 5–12. / Chazova I., Ratova L., Martyniuk T. ot imeni kollektiva avtorov. Itogi Rossiiskogo issledovaniia STRATEGII A (Rossiiskaia mnogotsentrovaia programma po otsenke effektivnosti Noli-prela A Forte u patientsov s arterial'noi gipertenzii vysokogo riska s nedostatochnym kontrolem arterial'nogo davleniia). *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 5–12. [in Russian]
33. Маньковский Б.Н., Иванов Д.Д. Влияние антигипертензивной терапии на функцию почек у больных сахарным диабетом 2 типа: результаты проспективного исследования SKIF-2. *ProCardio* 2010; 8 (144): 28–32. / Man'kovskii B.N., Ivanov D.D. Vliianie antigipertenzivnoi terapii na funktsiiu pochek u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa: rezul'taty prospektivnogo issledovaniia SKIF-2. *ProCardio* 2010; 8 (144): 28–32. [in Russian]
34. Сиренко Ю.Н., Маньковский Б.Н., Радченко А.Д., Кушнир С.Н. от имени участников исследования. Результаты проспективного открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости нолипрела би-форте у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа (исследование практик). *Артериальная гипертензия*. 2012; 4 (24): 9–23. / Sirenko Yu.N., Man'kovskii B.N., Radchenko A.D., Kushnir S.N. ot imeni uchastnikov issledovaniia. Rezul'taty prospektivnogo otkrytogo issledovaniia po otsenke antigipertenzivnoi effektivnosti i perenosimosti noliprela bi-for-te u patientsov s arterial'noi gipertenzii i sakharnym diabetom 2-go tipa (issledovanie praktik). *Arterial'naia gipertenziia*. 2012; 4 (24): 9–23. [in Russian]
35. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. On behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009. Doi: 10.1681/ASN.2008070667.9, 20.
36. Ruilope LM, Mancia G, Chalmers J. Does use of antihypertensive treatment to reduce albuminuria translate into effective benefits on outcome and mortality? A reappraisal of studies with renal endpoints in diabetes. *J Hypertens* 2010; 28. Doi:10.1097/01.hjh.0000379031.35224.c0.
37. Глезер М.Г., Авакян А.А. Эффективность и безопасность терапии полнородовой комбинацией периндоприла А/индапамида (10/2,5 мг) у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиоваск. профилактика и терапия*. 2012; 5: 4–11. / Glezer M.G., Avakian A.A. Effektivnost' i bezopasnost' terapii polnodozovoi kombinatsiei perindoprila A/indapamida (10/2,5 mg) u patientsov s arterial'noi gipertenzii. *Kardiolog. profilaktika i terapiia*. 2012; 5: 4–11. [in Russian]
38. Карпов Ю.А. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнородовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии от имени участников программы ФОРТИССИМО. *Кардиология*. 2013; 3: 37–43. / Karpov Yu.A. Programma FORTISSIMO: preimushchestva fiksirovannoi polnodozovoi kombinatsii perindoprila arginina i indapamida v lechenii plokhо kontroliruemoi arterial'noi gipertenzii ot imeni uchastnikov programmy FORTISSIMO. *Kardiolog. ia*. 2013; 3: 37–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Гонтаренко Светлана Васильевна – ассистент каф. клин. фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru