

Тройные комбинации препаратов в кардиологии

А.Г.Арутюнов^{✉1}, Д.О.Драгунов^{1,2}, А.В.Соколова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы. 115184, Россия, Москва, ул. Большая Татарская, д. 30

✉ agarutyunov@mail.ru

На сегодняшний день значительное место среди полипилов занимают кардиологические препараты. Согласно действующим рекомендациям по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по артериальной гипертонии/Европейского общества кардиологов 2013 г. на сегодняшний день возможны двух-, трех- и более компонентные комбинации гипотензивных препаратов, как в свободной, так и фиксированной (предпочтительнее) комбинации. Стоит отметить преимущества фиксированной комбинации над свободной, особенно в разделе комплаентности пациента, что, в свою очередь, позволит снизить сердечно-сосудистый риск: достижение целевых цифр артериального давления (АД), простота назначения, простота титрации дозы и соблюдения режима приема препарата, исключение нерациональных комбинаций. Также немаловажным является блокада контррегуляторных механизмов: так, при назначении фиксированной комбинации препаратов разных классов они могут компенсировать побочные реакции друг друга, например вызвать уменьшение отеков, возникающих вторично при назначении блокаторов медленных кальциевых каналов. Одним из ключевых этапов в клинической практике является режим дозирования и титрации препарата. Наибольшая «гибкость» фиксированных тройных комбинаций – у комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл. Преимущества тройной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл были изучены во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Исследование ADVANCE демонстрирует эффективность применения фиксированной тройной комбинации в отношении снижения смертности от всех причин на 14%, а также снижения сердечно-сосудистой смертности на 28% по сравнению с 5% у пациентов, находившихся на двойной терапии ($p=0,02$). Исследование PIANIST демонстрирует приверженность лечению и эффективное снижение АД: целевого уровня АД достигли 72% пациентов. Таким образом, на сегодняшний день существует множество разнообразных полипилов, позволяющих клиницисту увеличить эффективность терапии за счет абсолютно рациональных комбинаций препаратов и повышения приверженности пациента лечению.

Ключевые слова: комбинированная терапия, артериальная гипертония, сердечно-сосудистый риск, полипилы.

Для цитирования: Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Тройные комбинации препаратов в кардиологии. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 72–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.72-78

Review

Triple drug combinations in cardiology

А.Г.Арутюнов^{✉1}, Д.О.Драгунов^{1,2}, А.В.Соколова^{1,2}

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, ul. Bol'shaia Tatarskaia, d. 30

✉ agarutyunov@mail.ru

Abstract

At present cardiac medications occupy an important place among polypills. According to European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2013 guidelines on hypertension treatment either free or fixed (preferable) combinations of two, three or more antihypertensive drugs are applicable at present. It should be noted that fixed combination has some advantages compared to a free one, especially in patients' compliance, that in its turn will contribute to cardiovascular risk reduction. It allows to reach target blood pressure (BP) level, has simple administration, dose titration and dosage regimen, and eliminates the risk of irrational combinations use. Also counter-regulatory mechanisms blockade is quite important: when fixed combination of drugs of different groups is used these medications can compensate adverse effects of each other, for example reduce edema that develops secondary when calcium channel blocking agents are used. Dosage regimen and titration are key stages in clinical practice. Fixed combination amlodipine + indapamide + perindopril has the greatest "flexibility" among triple fixed combinations. Advances of triple combination amlodipine + indapamide + perindopril use were studied in many randomized controlled trials. ADVANCE trial demonstrated effectiveness of triple fixed combinations use in all-cause mortality decrease of 14%, as well as cardiovascular mortality decrease of 28% compared with 5% in patients who received double therapy ($p=0.02$). PIANIST study showed high treatment compliance and effective BP reduction: target BP was reached in 72% of patients. Therefore, a lot of various polypills exist at present that allows clinicians to increase therapy effectiveness with the use of rational drug combinations and patients' compliance increase.

Key words: combination therapy, arterial hypertension, cardiovascular risk, polypill.

For citation: Arutiunov A.G., Dragunov D.O., Sokolova A.V. Triple drug combinations in cardiology. Consilium Medicum. 2018; 20 (10): 72–78. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.10.72-78

На сегодняшний день значительное место среди полипилов (синонимы – политаблетки, полипилюли) занимают кардиологические препараты, в частности тройные комбинации гипотензивных препаратов. При этом немалый интерес представляют и комбинации гипотензивного средства с препаратами из других групп.

Ряд препаратов на сегодняшний день, например таких, как ацетилсалициловая кислота (АСК), доказал свою эф-

фективность в профилактике колоректального рака [1, 2]. С 2015 г. добавление АСК для ежедневного приема в низкой дозе было рекомендовано пациентам в возрасте 50–59 лет для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и колоректального рака [3].

Концентрировать внимание только на полипилах, в состав которых входят гипотензивные компоненты, было бы неправильно. В Кохрановском системном обзоре за 2017 г.

[4] было рассмотрено несколько крупных исследований, завершённых в течение последних нескольких лет. Стоит отметить, что кроме АСК наиболее частым компонентом полипилов был липидснижающий препарат. Так, в исследованиях UMPIRE 2013 [5], Kanyini-GAP 2014 [6] и IMPACT 2014 [7] изучалась комбинация следующих препаратов: АСК, лизиноприл, симвастатин, ателолол/гидрохлоротиазид (ГХТ).

В исследовании FOCUS [8] была изучена иная комбинация препаратов: АСК, симвастатин, рамиприл, также хотелось бы отметить, что в этом исследовании изучалась именно вторичная профилактика у пациентов, ранее перенесших острый инфаркт миокарда. В отличие от предыдущих исследований данная комбинация сравнивалась с лечением теми же препаратами в свободной комбинации. Исследование FOCUS [8] примечательно также тем, что оно состояло из двух фаз. В I фазу были включены около 2 тыс. человек. Оценивалась доля пациентов, находящихся на терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), АСК, статинами, β -адреноблокаторами, приверженность лечению оценивалась по опроснику Morisky–Green, проводилось выявление причин неадекватного лечения пациентами. Во II фазе было проведено открытое контролируемое исследование в параллельных группах с целью сравнить эффективность и безопасность терапии АСК 100 мг, симвастатином 40 мг и рамиприлом 2,5, 5 или 10 мг. Всего во II фазу исследования были включены 695 пациентов, время наблюдения составило 9 мес. При анализе результатов исследования обращает на себя внимание, что большая приверженность лечению была выявлена у пациентов, принимавших полипил (55,7% vs 65,7%, $p=0,012$). Существенных различий по нежелательным явлениям в двух группах получено не было. Различий по уровню снижения как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в исследовании получено не было. Таким образом, наибольший выигрыш был получен именно в приверженности лечению пациента, что особенно важно при вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Также следует оценить такой важный параметр, как отказ от лечения в результате нежелательного явления. Этот параметр был оценен в ряде исследований, например, в уже упомянутом исследовании FOCUS [8] он составил 4,0% на фоне приема полипила (14/350) и 3,7% (13/345) – в контрольной группе. В исследовании SPACE [9] от приема полипила отказывались в результате нежелательного явления 10% (160/1569), по рекомендации врача – 7% (105/1569), самостоятельный отказ пациента от приема препарата составил всего 5% (85/1569).

Следует также учитывать следующую проблему: на момент планирования и проведения исследования SPACE [9] действовали более ранние клинические рекомендации, в связи с чем на сегодняшний день в отношении первичной профилактики ССО пациентов со средним и низким риском некоторые комбинации (антиагрегант, статин и два гипотензивных препарата и более) выглядят спорно. И прежде всего это относится к терапии АСК, так как в исследовании SPACE [9] были включены довольно много пациентов не только с высоким расчетным риском первого события ($>15\%$ риск в течение 5 лет), при этом однозначной позиции в отношении пользы назначения антиагреганта этим пациентам в 2017 г. выработано не было. Абсолютно бесспорно выглядит комбинирование гипотензивных препаратов со статинами, и, опираясь на данные исследования HOPE-3 [10], можно с высокой долей уверенности говорить, что основным компонентом, влияющим на снижение смертности и сердечно-сосудистого риска (ССР) при проведении первичной профилактики, является именно терапия статинами, тогда как вклад гипотензив-

ной терапии наибольшим будет у пациентов с высокой степенью артериальной гипертензии (АГ).

В связи с этим довольно привлекательно выглядит фиксированная комбинация статины + гипотензивные препараты. Но на момент проведения ранее упомянутых исследований еще действовала патентная защита в отношении более перспективных статинов, таких как аторвастатин и розувастатин. На сегодняшний день уже появилось несколько полипилов, например комбинации: аторвастатин, периндоприл и амлодипин; розувастатин, лизиноприл и амлодипин, АСК, аторвастатин и рамиприл. Особенно интересна последняя комбинация, так как изначально в 2007 г. она была зарегистрирована в форме: симвастатин, АСК и рамиприл, однако по окончании срока патентной защиты аторвастатина с 2014 г. в Европе появилась комбинация в формате: аторвастатин, АСК и рамиприл [11]. Данный подход актуален, так как комбинация в этом формате отвечает современным требованиям к профилактике ССО.

Интересными на сегодняшний день также представляются более «агрессивные» в плане гиполипидемической эффективности комбинации в кардиологии, содержащие розувастатин. Цель подобных комбинаций – решение вопроса приверженности пациента гиполипидемической терапии на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, когда значимые, конечные поражения органов-мишеней еще не развились: еще нет ни проявлений ишемической болезни сердца (ИБС), ни значимого стеноза сонных артерий, ни критической ишемии нижних конечностей, соответственно, отсутствуют жалобы. Такой пациент, несмотря на начальные этапы прогрессирования атеросклероза, имеет низкую мотивацию к гиполипидемической терапии и, соответственно, низкую или очень низкую приверженность. В случае, если этот пациент параллельно требует гипотензивной терапии, такая комбинация является практическим решением проблемы. Потенциальная выгода от применения подобных схем лечения была изучена еще N.Wald и M.Law в 2003 г. [12], установивших, что 2-летний прием комбинации статина и 2 гипотензивных препаратов приводит к достоверному снижению уровня ЛПНП на уровень до 1,8 ммоль, что эквивалентно снижению риска ИБС на 61% и инсульта – на 17%; вместе с тем гипотензивные препараты, входящие в состав полипилов, приводят к сопутствующему снижению уровня АД и также влияют на снижение риска: ИБС – на 46%, инсульта – на 63%. В итоге развивается кумулятивный эффект снижения риска ИБС до 88%, инсульта – до 80% у пациентов в возрастной группе от 55 до 64 лет. Любая подобная комбинация, без сомнения, должна расцениваться отдельно с позиции безопасности. В приведенном анализе побочные эффекты развивались у 8–15% людей в зависимости от варианта комбинации. Однако следует обратить внимание, что в работе N.Wald именно комбинация статина и 2 гипотензивных препаратов приводила к столь значимому снижению риска сосудистых событий.

На сегодняшний день термин «агрессивная гиполипидемическая комбинация» уместен именно за счет использования розувастатина. Известно, что уровень ЛПНП, зафиксированный в крупном международном исследовании ASTEROID, был достаточно низким: среднее значение в группе, получавшей розувастатин, достигало 61 мг/дл, а у 12% пациентов опустилось ниже 40 мг/дл, 41% пациентов остались на значении 40–60 мг/дл. Такой уровень ЛПНП не сопровождался какими-либо негативными эффектами и говорил о прекращении прогрессии атеросклеротической бляшки [13]. Целевой уровень ЛПНП <70 мг/дл достоверно чаще достигается на терапии розувастатином по сравнению с другими статинами. Также отмечалось значимое повышение липопротеидов высокой плотности [14].

Несмотря на эффективность применения комбинированных гипотензивных препаратов, статина и АСК в отно-

шении вторичной и первичной профилактики, по данным исследования Canyini-GAP 2014 [6], к назначенному полипили в 44% случаев приходилось дополнительно назначать препараты, и в 85% случаев это были именно гипотензивные препараты. В связи с этим гипотензивные 3-компонентные фиксированные комбинации не потеряли свою актуальность. Так, на сегодняшний день гипертония по-прежнему достаточно распространена: в США имеют гипертоническую болезнь (ГБ) 33,5% пациентов [15], в России – 40,8% [16]. Известно, что у пациентов с ГБ в 4 раза чаще развивается ИБС, в 7 раз чаще – острое нарушение мозгового кровообращения [17], что сопряжено с повышением смертности среди населения. Также существуют данные о том, что у пациентов с ГБ каждое повышение АД на 20/10 мм рт. ст., начиная с уровня АД 135/85 мм рт. ст., удваивает риск развития сердечно-сосудистой смерти [18]. Таким образом, снижение ССР и смертности среди населения с ГБ представляется достаточно простой задачей, решение которой – это снижение уровня АД.

По данным Всемирной организации здравоохранения, снижение АД на каждые 2 мм рт. ст. приводит к снижению уровня смертности населения от острого нарушения мозгового кровообращения на 6%, от ИБС – на 4% [18]. Однако достичь целевых цифр АД у пациентов с ГБ не всегда удается. Так, в Российской Федерации целевого уровня АД достигли только 26% пациентов с ГБ, тогда как в США – более 50% пациентов [17]. Такой низкий показатель в РФ, возможно, сопряжен с высоким риском ССО и высокой коморбидностью пациентов, что, в свою очередь, требует назначения комбинированной терапии. В 2005–2006 гг. было проведено наблюдательное международное исследование (приняло участие 26 стран) за амбулаторными пациентами с ГБ, одной из целей которого являлось сравнение получаемой гипотензивной терапии. В исследование были включены 21 050 пациентов, средний возраст которых составил $63,0 \pm 11,4$ года, САД составило $148,2 \pm 19,8$ мм рт. ст., ДАД – $86,7 \pm 11,6$ мм рт. ст. Один гипотензивный препарат получали 31,2% пациентов, два – 39,7% пациентов, три и более – 29,1% пациентов. Изучение уровня контроля АД показало, что лишь 21,2% пациентов контролировали АД, самый высокий уровень контроля АД был выявлен в Северной и Латинской Америке и составил 28,0 и 30,6% соответственно [19, 20]. Интересно то, что некоторые тройные комбинации были зарегистрированы на несколько лет раньше именно в Латинской Америке, а не в Европе, например аторвастатин, АСК и рамиприл (2011 г. vs 2014 г.) [11]. Проведенное исследование также демонстрирует низкий уровень контроля АД, даже с учетом назначения комбинированной гипотензивной терапии.

Таким образом, достаточно важной является комплаентность при назначении гипотензивной терапии. Так, по данным исследования, проведенного в РФ [21], из включенных в исследование гипертоников принимали препараты 59,4%, эффективно лечились только 21,5%! Зачастую приверженность снижается из-за пропуска приема препарата (большое количество назначенных препаратов, забывчивость), появления побочного действия препарата, сложности режима приема препаратов [22, 23]. В. Vrijens и соавт. [24] в проведенном исследовании (включены 4783 пациента с гипертонией) показали, что около 1/2 пациентов, которым была назначена гипотензивная терапия, перестали принимать препараты в течение года, 43% пропускали прием препаратов 3 дня подряд и более. Интересным оказалось, что вероятность того, что пациент прекратит лечение, зависела от ежедневного режима дозирования: двукратный и более прием препаратов снижал комплаентность пациента. Это является важным, так как большинство пациентов с ГБ, обращающихся к врачу, имеют высокий или очень высокий риск ССО и требуют назначения более одного гипотензивного препарата, особенно если у них есть сопутствующие

заболевания [25]. Согласно действующим рекомендациям по лечению АГ Европейского общества по АГ (ESH)/Европейского общества кардиологов (ESC) 2013 г. [26] на сегодняшний день возможны комбинации 2, 3 и более гипотензивных препаратов, как в свободной, так и фиксированной (предпочтительнее) комбинации.

В. Egan и соавт. [27] изучали эффективность достижения уровня контроля АД у пациентов с ГБ (106 621 пациент) при раннем (первоначальном) назначении свободной и фиксированной комбинированной гипотензивной терапии. Результаты исследования показали достижение лучшего контроля АД при раннем назначении фиксированной комбинации (отношение рисков 1,53; 95% доверительный интервал 1,47–1,58), в сравнении со свободной комбинацией (отношение рисков 1,34; 95% доверительный интервал 1,31–1,37). Данные метаанализа, проведенного S.Kjeldsen и соавт. [28], по изучению сравнения гипотензивной терапии: монотерапии и комбинированной (свободная и фиксированная комбинация), также подтверждают улучшение контроля АД при раннем назначении фиксированной комбинации.

Стоит отметить преимущества фиксированной комбинации над свободной, особенно в аспекте комплаентности пациента, что в свою очередь позволит снизить сердечно-сосудистый риск: достижение целевых цифр АД, простота назначения, простота титрации дозы, простота соблюдения режима приема препарата, исключение нерациональных комбинаций. Также немаловажным фактором является блокада контррегуляторных механизмов: назначение фиксированной комбинации препаратов разных классов может компенсировать их побочные реакции, например уменьшить отеки, возникающие вторично при назначении блокаторов медленных кальциевых каналов.

Однако от 25 до 50% пациентов, приверженных гипотензивной терапии, для достижения целевых цифр АД требуют назначения трехкомпонентной гипотензивной терапии [29, 30]. Согласно рекомендациям по АГ ESH/ESC 2013 г. [26] целевым уровнем считается снижение АД < 140/90 мм рт. ст., однако вышедшие в 2017 г. рекомендации Американского колледжа кардиологии (ACC)/Американской ассоциации кардиологов (АНА) снизили целевой уровень АД до цифр ниже 130/80 мм рт. ст. (ниже 1-й степени АГ) [31]. В связи с этим назначение 3-компонентной гипотензивной терапии выходит на первый план. Итак, основными показаниями для назначения или перехода на 3-компонентную гипотензивную терапию являются:

- высокий или очень высокий ССР;
- наличие II или III стадии ГБ;
- повышение АД $\geq 20/10$ мм рт. ст. выше целевого АД [32].

На сегодняшний день известны следующие трехкомпонентные фиксированные комбинации ИАПФ/блокатора рецепторов ангиотензина, блокатора медленных кальциевых каналов и тиазидного/тиазидоподобного диуретика:

- амлодипин + валсартан + ГХТ;
- амлодипин + олмесартан + ГХТ (на сегодняшний день в РФ препарат не зарегистрирован);
- амлодипин + лизиноприл + индапамид;
- амлодипин + периндоприл + индапамид.

Одним из ключевых этапов в клинической практике является режим дозирования и титрации препарата: старт терапии лучше начать с минимальной дозы, затем титровать на повышение (start low, go slow) до достижения терапевтического эффекта, что при назначении фиксированной комбинации имеет ограничения ввиду небольшого количества выбора комбинаций. Так, рассматриваемые комбинации, согласно официальным инструкциям по применению (<http://www.grls.rosminzdrav.ru/>), имеют следующие режимы дозирования:

- амлодипин + валсартан + ГХТ – 5 мг + 160 мг + 12,5 мг; 10 мг + 160 мг + 12,5 мг;

- амлодипин + индапамид + лизиноприл – 5 мг + 1,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,5 мг + 20 мг; 5 мг + 1,5 мг + 20 мг;
- амлодипин + индапамид + периндоприл – 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг.

Как можно видеть, наибольшая «гибкость» фиксированных комбинаций и наибольшие возможности индивидуального дозирования представлены у комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл (Триплиksam®, «Сервье»). Такой широкий диапазон доступного выбора доз препаратов в 1 таблетке позволяет подбирать/титровать так же тщательно, как и в свободной комбинации. Однако, как уже обсуждалось ранее, достоверно доказана большая приверженность пациентов лечению на фоне назначения фиксированных комбинаций.

Наибольший интерес в рассматриваемых комбинациях представляют ИАПФ (периндоприл или лизиноприл) и сартаны (валсартан). Именно эти группы препаратов продемонстрировали наибольшее влияние на такой довольно жесткий параметр, как смертность от всех причин, и, соответственно, наличие ИАПФ в комбинации гипотензивного препарата наиболее выигрышно для пациента [33]. Кроме того, хотелось бы отметить, что, несмотря на то, что и блокаторы рецепторов ангиотензина, и ИАПФ действуют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, механизм их действия все же отличается, прежде всего за счет действия на брадикинин, так как он может воздействовать на эндотелийзависимую релаксацию сосудов, приводя к высвобождению тканевого активатора плазминогена даже при снижении оксида азота. Возможно, именно за счет этого механизма в исследованиях ИАПФ, в отличие от блокатора рецепторов ангиотензина, улучшали эндотелиальную функцию [34].

Также блокада ренин-ангиотензиновой системы может иметь решающее значение для предотвращения или модуляции прогрессивного повреждения почек [35].

На модели почки было продемонстрировано, что лечение блокаторами рецепторов ангиотензина восстанавливает кровоток в перитубулярных капиллярах и улучшает оксигенацию почки [36]. Хотя эти улучшения оксигенации в почках путем ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы многофакторные, одним из важных механизмов является расширение эфферентных артериол клубочков с последующим увеличением притока крови к тубулоинтерстицию.

Следует подчеркнуть, что в крупных контролируемых клинических исследованиях, например в исследовании HOPE [37], снижения вероятности ССО и почечных осложнений удавалось добиться с помощью ИАПФ. Возможно, это связано с тем фактом, что ангиотензин II обладает интегрирующей функцией формирования тубулоинтерстициального фиброза почек, что косвенно подтверждается рядом клинических исследований (REIN, RENAAL, AIPRI).

В исследовании Shigeto Ishidoya [38] на моделях крыс с односторонней обструкцией мочеточника показали, что тубулоинтерстициальный фиброз обусловлен повышением уровня ангиотензина II. В связи с этим авторы исследовали влияние ИАПФ на тубулоинтерстиций и сделали вывод, что эта тактика эффективна для предотвращения прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза.

В исследовании ADVANCE была показана эффективность комбинации периндоприла с мочегонным препаратом индапамидом: их совместное применение снижало сердечно-сосудистую смертность пациентов на 18%, а риск любого сердечно-сосудистого события снижался на 9% [39].

В 1956 г. был синтезирован первый тиазидный диуретик, эффективный при приеме внутрь, – хлоротиазид. В 1958 г. был создан более мощный тиазидный диуретик – ГХТ, который быстро вытеснил хлоротиазид из клинической

практики. В 1959 г. появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в 1974 г. – индапамид. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики и на сегодняшний день являются одной из самых частых групп препаратов, используемых при лечении ГБ [40]. В многочисленных исследованиях показано, что при лечении тиазидными диуретиками САД снижается в среднем на 10–20 мм рт. ст., а ДАД – 5–15 мм рт. ст. Тиазидные диуретики оказывают длительное натрий- и диуретическое действие. Продолжительность антигипертензивного действия тиазидных диуретиков превышает длительность их диуретического эффекта, поэтому они способны эффективно контролировать уровень АД на протяжении 24 ч в сутки [41].

Тиазидные диуретики ингибируют Na^+/Cl^- -котранспорт через апикальную мембрану в дистальных канальцах, могут применяться 1 раз в день у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации 30 мл/мин/1,73 м² и более.

Часть авторов считают, что некоторые группы пациентов, например низкорениновые, сольчувствительные (лица негроидной расы, пожилые люди, люди с метаболическим синдромом, диабетом,) более чувствительны к тиазидным диуретикам. Для увеличения эффективности применения у этой группы диуретиков рекомендуется снизить уровень потребления натрия. Кроме того, считается, что увеличение диетического потребления калия приводит к снижению калийуретического эффекта тиазидов, а также приводит к дополнительному снижению АД [42]. Однако для этой группы препаратов характерен существенный недостаток – они снижают скорость клубочковой фильтрации, что может стать существенной проблемой при применении их у больных с уже сниженной скоростью клубочковой фильтрации, а это довольно характерно для больных с ГБ.

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что индапамид, имея все преимущества тиазидного диуретика, дополнительно оказывает вазодилатирующий эффект, связанный со снижением чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, стимулированием синтеза простагландина E₂, подавлением тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки [43–45].

Метаанализ, проведенный G.Roush и соавт. [46], включал 12 двойных слепых рандомизированных исследований, в которых сравнивались индапамид и ГХТ в отношении влияния на уровень гипертрофии миокарда левого желудочка. Было показано более значимое уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка при применении индапамида, чем ГХТ ($p=0,004$).

S.Wang и соавт. [47], изучая индапамид (1,5 мг/сут), сравнили влияние его и ГХТ (12,5 мг/сут) на почки у пациентов с гипертонией. Статистической значимости изменения уровня креатинина в сравниваемых группах выявлено не было, в отличие от соотношения альбумин/креатинин мочи и раннего маркера острого почечного повреждения NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, или липокалин-2). Было выявлено уменьшение NGAL (16,07±7,07 vs 28,77±7,64 нг/мл-1, $p<0,001$), соотношения альбумин/креатинин мочи (0,04±0,02 vs 0,07±0,04, $p<0,001$). Авторы показали преимущество применения индапамида в отношении меньшего тубулоинтерстициального повреждения почек у пациентов с ГБ. Стоит также отметить эффективность применения комбинации индапамида и ИАПФ, особенно у лиц высокого риска повреждения почек, принимая во внимание нефропротективный класс-эффект ИАПФ. Так, V.Lévy и соавт. [48] показали положительное влияние на жесткость сосудистой стенки, функцию эндотелия и функцию почек у пациентов с ГБ и сахарным диабетом при применении комбинации периндоприл + индапамид: значительно снизился относитель-

ный риск микрососудистых и макрососудистых событий на 9%, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний – на 18% и смертность от всех причин – на 14%. Данные исследования FORSAGE [49] показали высокую приверженность пациентов при применении фиксированной комбинации периндоприла и индапамида: 67,5% пациентов продолжали принимать препарат, у 87,9% пациентов АД находилось на целевом уровне (<140 и 90 мм рт. ст.) и только у 12,1% – АД выше этого уровня.

Многие исследования продемонстрировали эффективность применения комбинации индапамида с амлодипином [50–53] в отношении снижения жесткости сосудистой стенки, более эффективного снижения САД и улучшения долгосрочных сердечно-сосудистых исходов. Так, результаты исследования NATIVE [54] показали высокую эффективность применения комбинации амлодипин + индапамид: среднее снижение САД составило 33 мм рт. ст., 84% пациентов достигли целевого АД.

Таким образом, тиазидные диуретики эффективно снижают АД в основном за счет натрийуретического эффекта. В частности, применение индапамида оправдано у пациентов с высоким ССР (наличие сахарного диабета, признаков гипертрофии миокарда левого желудочка) [55]. Эффективность применения индапамида показана как в свободных, так и в фиксированных комбинациях [56]. Также преимущество индапамида в том, что он метаболически нейтральный и не оказывает отрицательного воздействия на метаболизм глюкозы и липидов [57].

Следует отметить, что помимо всего сказанного продолжительность периода полувыведения ГХТ составляет всего 9 ч, а индапамида – 24 ч, что заведомо означает более низкую приверженность лечению на фоне терапии ГХТ и менее эффективный контроль АД по сравнению с индапамидом.

Преимущества тройной комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл были изучены в рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [39]. В исследование были включены 11 140 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ГБ, получавших фиксированные комбинации периндоприл + индапамид, или периндоприл + индапамид + амлодипин, или другую гипотензивную терапию. Стоит отметить, что группа пациентов, находившаяся на тройной терапии, имела более высокий ССР и высокий уровень АД и была малочисленной по сравнению с пациентами, не получавшими амлодипин (3427 пациентов vs 7713 пациентов). Средняя продолжительность наблюдения составила 4,3 года. Исследовательская группа анализировала частоту возникновения сердечно-сосудистых событий, смерть от любой причины и, в частности, сердечно-сосудистую смерть. Несмотря на неравнозначные по численности группы, мощность исследования была достаточной и полученные результаты исследования показали эффективность применения фиксированной тройной терапии в отношении снижения смертности от всех причин на 14%, а также снижения сердечно-сосудистой смертности на 28% по сравнению с 5% у пациентов, находившихся на двойной терапии ($p=0,02$). Изучение риска развития основных сердечно-сосудистых событий не дало статистически значимых результатов, хотя при применении тройной терапии ССР снизился на 12% по сравнению с 6% на терапии двумя препаратами ($p=0,38$). Также обращает на себя внимание отсутствие побочных эффектов у получающих блокаторы медленных кальциевых каналов.

Таким образом, большой интерес представляет новая фиксированная комбинация амлодипин + индапамид + периндоприл (Трипликсам®, «Сервье»). Так, эффективность применения комбинации амлодипин + индапамид + периндоприл у пациентов высокого ССР с ГБ показывают результаты наблюдательного исследования PIANIST [58]. В исследование был включен 4731 пациент с неконтролируе-

мой АГ высокого или очень высокого ССР, находившийся на двойной терапии ИАПФ или сартан + ГХТ. В среднем исходное АД составляло 160,5±13,3/93,8±8,7 мм рт. ст. Через 4 мес терапии фиксированной комбинацией амлодипин 5 или 10 мг + индапамид 2,5 мг + периндоприл 10 мг уровень АД снизился на 28,3±13,5/13,8±9,4 и в среднем составил 132,2±8,6/80,0±6,6 мм рт. ст. ($p<0,0001$). Целевого уровня АД достигли 72% пациентов. Также эффективность применения фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин + индапамид у амбулаторных пациентов с ГБ изучали D.Páll и соавт. [59]. Включены в исследование 6088 пациентов, средний возраст которых составил 62,8±11,3 года, исходно средний уровень АД составил 158,1±13,0/92,6±8,8 мм рт. ст. По результатам исследования было отмечено снижение АД на 26,7±13,3/12,9±9,4 мм рт. ст. ($p<0,001$), по результатам суточного мониторинга АД большинство пациентов (около 80%) достигли значений АД<130/80 мм рт. ст., что позволило авторам сделать вывод о достаточной эффективности уровня контроля АД при применении тройной комбинации у пациентов с ГБ.

Изучение показателей центральной гемодинамики при применении тройной гипотензивной терапии (периндоприл + индапамид + амлодипин) показало значительное снижение скорости пульсовой волны, индекса расширения плечевой артерии и аорты, систолического и диастолического давления аорты и среднего аортального АД и положительной динамики индекса аугментации [60].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день существует множество разнообразных полипилов, позволяющих клиницисту увеличить эффективность терапии за счет абсолютно рациональных комбинаций препаратов, не только доказанно снижающих ССР пациентов, но и повышающих приверженность пациента лечению.

Литература/References

- Cook NR et al. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159 (2): 77–85.
- Burn J et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 378 (9809): 2081–7.
- Bibbins-Domingo K, U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164 (12): 836–45.
- Selak V, Webster R. Polypills for the secondary prevention of cardiovascular disease: effective in improving adherence but are they safe? *Ther Adv Drug Saf* 2018; 9 (2): 157–62.
- Thom S et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310 (9): 918–29.
- Patel A et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22 (7): 920–30.
- Selak V et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014; 348: g3318.
- Castellano JM et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64 (20): 2071–82.
- Webster R et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205: 147–56.
- Cushman WC, Goff DC. More HOPE for Prevention with Statins. *N Engl J Med* 2016; 374 (21): 2085–7.
- Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet* 2017; 389 (10073): 1066–74.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326 (7404): 1419.
- Athyros VG et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376 (9756): 1916–22.
- Karlson BW et al. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22 (9): 697–703.
- Writing Group Members et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125 (1): e2–e220.
- Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность и особенности ведения больных артериальной гипертензией с различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). *Мед. совет.* 2013; 9. / Filippov E.V., Yakushin S.S. Rasprostranennost' i osobennosti vedeniia bol'nykh arterial'noi gipertenzii s razlichnym riskom serdechno-sosudistykh oslozhnenii (po dannym issledovaniia MERIDIAN-RO). *Med. sovet.* 2013; 9. [in Russian]
- Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. / Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. [in Russian]
- Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах (реферат). *Терапевт. арх.* 2013; 1. / Rezultaty realizatsii programmy po bor'be s arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 godakh (referat). *Terapevt. arkh.* 2013; 1. [in Russian]
- Bramlage P et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2010; 12 (9): 666–77.
- Böhm M et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the i-SEARCH global study. *J Hypertens* 2007; 25 (11): 2317.
- Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2017; 4: 45–50. / Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naia gipertenzia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2017; 4: 45–50. [in Russian]
- Prujm MT, Maillard MP, Burnier M. Patient adherence and the choice of antihypertensive drugs: focus on lercanidipine. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (6): 1159–66.
- Ambrosioni E et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmaco-epidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoeconomic Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18 (11): 1691–9.
- Vrijens B et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336 (7653): 1114–7.
- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2008; 77 (9): 1279–86.
- Mancia G et al. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1: 7–94. / Mancia G et al. Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertenzii. ESH/ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 1: 7–94. [in Russian]
- Egan BM et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertens* 2012; 59 (6): 1124–31.
- Kjeldsen SE et al. Are fixed-dose combination antihypertensives suitable as first-line therapy? *Curr Med Res Opin* 2012; 28 (10): 1685–97.
- Ram CVS Fixed-dose triple-combination treatments in the management of hypertension. *Manag Care Langhorne Pa* 2013; 22 (12): 45–55.
- Hypertension Management: Rationale for Triple Therapy Based on Mechanisms of Action – Neutel – 2013 – Cardiovascular Therapeutics – Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1755-5922.12015/abstract>
- Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017; HYP.0000000000000065.
- Gradman AH. Rationale for Triple-Combination Therapy for Management of High Blood Pressure. *J Clin Hypertens* 2010; 12 (11): 869–78.
- Van Vark LC et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 2088–97.
- Ruschitzka F, Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? *Eur Heart J* 2012; 33 (16): 1996–8.
- Ruggenti P, Aros C, Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001; 135: 187–99.
- Manotham K et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1277–88.

37. Investigators T.H.O.P.E.S. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–53.
38. Shudo C et al. Effects of efonidipine, nicardipine and captopril on proteinuria in aged spontaneously hypertensive rats. *Arzneimittelforschung* 1996; 46 (9): 852–4.
39. Patel A et al. Effects of a 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 Lond Engl* 2007; 370 (9590): 829–40.
40. Slíva J. The current position of hydrochlorothiazide among thiazide and thiazide-like diuretics. *Vnitr Lek* 2018; 64 (1): 83–5.
41. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Маренич А.В., Шатунова И.М. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место гидрохлортиазида. Артериальные гипертензии. 2005. / Preobrazhenskii D.V., Sidorenko B.A., Marenich A.V., Shatunova I.M. Diureтики v lechenii arterial'noi gipertenzii: mesto gidrokhlortiazida. Arterial'nye gipertenzii. 2005. [in Russian]
42. Kaplan NM et al. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312 (12): 746–9.
43. Ganado P et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2001; 428 (1): 19–27.
44. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19 (6): 637–45.
45. Глезер М.Г. Результаты программы «БазОвое ЛЕчение и антигипертензивный эффект: препарат Равел СР у пациентов с артериальной гипертензией» (БОЛЕРО). Гендерные аспекты. Проблемы женского здоровья. 2007; 2 (3): 5–13. / Glezer M.G. Rezultaty programmy "BazOvoe LEchenie i antigipertenzivnyi effekt: preparat Ravel SR u patsientov s arterial'noi gipertoniei" (BOLERO). Gendernye aspekty. Problemy zhenskogo zdorov'ia. 2007; 2 (3): 5–13. [in Russian]
46. Roush GC et al. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens* 2018.
47. Wang S et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens* 2017; 31 (12): 848–54.
48. Lévy BI, Taddei S. Vascular legacy beyond blood pressure control: benefits of perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2018; p. 1–14.
49. Glezer On Behalf Of The Forsage Program Participants M.G. Adherence of Patients to Antihypertensive Therapy With Combination of Perindopril and Indapamide According to Data of the FORsAGE Program. *Kardiologia* 2017; 57 (4): 33–7.
50. Hanon O et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens* 2015; 28 (8): 1064–71.
51. Tkachyeva ON, Kotovskaya YV, Dudinskaya EN. Indapamide SR/Amlodipine Fixed Dose Combination: Novel Approach to Effective Control of Systolic Arterial Pressure. *Kardiologia* 2017; 57 (11): 76–83.
52. Okamura K et al. Prospective direct comparison of antihypertensive effect and safety between high-dose amlodipine or indapamide in hypertensive patients uncontrolled by standard doses of angiotensin receptor blockers and amlodipine. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40 (2): 99–106.
53. Kobalava DZ, ShavaroVA KE. Clinical Features of Arterial Hypertension in the Elderly and Senile Age and the Rationale for Using the Combination of Amlodipine/Indapamide-retard. *Kardiologia* 2017; 57 (8): 60–70.
54. Akram J et al. Antihypertensive efficacy of indapamide SR in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (12): 2929–36.
55. Waerber B, Rotaru C, Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13 (10): 1515–26.
56. Bague J et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (11): 735–53.
57. Ambrosioni E et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J Hypertens* 1998; 16 (11): 1677–84.
58. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv* 2014; 14 (2): 137–45.
59. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (10): 701–8.
60. Skibitsky VV, Fendrikova AV, Skibitsky AV. Efficiency of triple antihypertensive therapy in patients with uncontrolled hypertension and depressive disorders. *Ter Arkh* 2017; 89 (8): 22–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Арутюнов Александр Григорьевич – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: agarutyunov@mail.ru

Драгунов Дмитрий Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», зав. организационно-методическим отд. по терапии ГБУ НИИОЗММ

Соколова Анна Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», вед. специалист организационно-методического отд. по терапии ГБУ НИИОЗММ