

Исследование фиксированной комбинации лизиноприла, индапамида пролонгированного действия и амлодипина с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у больных артериальной гипертонией

М.П. Савенков^{✉1}, С.Н. Иванов², М.П. Михайлузова¹, М.Н. Палкин¹, И.Н. Окунева¹, С.В. Иванова²

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

²ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

✉mpsavenkov@mail.ru

Аннотация

Цель. Оценить эффективность, переносимость и безопасность применения препарата Эквапресс («Гедеон Рихтер», Венгрия) – новой фиксированной лекарственной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла с диуретиком индапамидом пролонгированного действия и блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином при лечении больных АГ.

Материал и методы. У 31 больного с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и неконтролируемой АГ 2–3-й степени без тяжелой коморбидной патологии с помощью суточного самоконтроля артериального давления (АД) и диуреза оценены результаты 3-месячного применения фиксированной комбинации лизиноприла (10/20 мг) с индапамидом пролонгированного действия (1,5 мг) и амлодипином (5/10 мг).

Результаты. Целевое снижение АД было достигнуто у 27 из 31 (87,1%) больного при применении комбинации – лизиноприл 10 мг/индапамид 1,5 мг/амлодипин 5 мг; у 3 (9,7%) больных понадобилось дополнительное увеличение лизиноприла до 20 мг и лишь у 1 (3,2%) больного возникла необходимость применения максимальной комбинации с дозой амлодипина 10,0 мг. Антигипертензивный эффект характеризовался суточной циркадной стабильностью, сопровождался восстановлением исходно нарушенного дневного и ночного диуретического баланса. Лечение было простым в отношении подбора дозировок компонентов комбинации, хорошо переносилось больными, снижало частоту метеопатических реакций и не вызывало развития выраженных побочных эффектов. Положительные свойства лекарственной комбинации во многом связываются с наличием в фиксированной комбинации пролонгированной формы диуретика индапамида.

Заключение. Препарат Эквапресс, представляющий собой фиксированную комбинацию ИАПФ лизиноприла (10/20 мг), диуретика индапамида пролонгированного действия (1,5 мг) и БКК амлодипина (5/10 мг), обладает высокой антигипертензивной эффективностью с циркадной стабильностью действия, хорошей переносимостью и безопасностью лечения, а также простотой подбора дозирования компонентов. Препарат Эквапресс может применяться без предварительного раздельного титрования доз компонентов и рекомендуется для лечения больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. У большинства больных эффективна стартовая комбинация препарата с соотношением дозировок компонентов амлодипин 5 мг + индапамид 1,5 мг + лизиноприл 10 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертония, самоконтроль артериального давления, диурез, комбинированная терапия, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл, блокатор кальциевых каналов амлодипин, диуретик индапамид, эффективность лечения.

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлузова М.П. и др. Исследование фиксированной комбинации лизиноприла, индапамида пролонгированного действия и амлодипина с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у больных артериальной гипертонией. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190521

Original Article

Study of a fixed combination of lisinopril, long-acting indapamide and amlodipine using daily blood pressure and diuresis monitoring in patients with arterial hypertension

Mikhail P. Savenkov^{✉1}, Sergei N. Ivanov², Marina P. Mikhailusova¹, Mikhail N. Palkin¹, Irina N. Okuneva¹, Svetlana V. Ivanova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Hospital for War Veterans №2, Moscow, Russia

✉mpsavenkov@mail.ru

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy, tolerability and safety of the drug Ekvapress (Gedeon Richter, Hungary) – a new fixed drug combination of ACE inhibitor lisinopril, diuretic indapamide with prolonged action and calcium channel blocker amlodipine in the treatment of patients with hypertension.

Materials and methods. In 31 patients with high and very high cardiovascular risk of uncontrolled hypertension II–III degree without severe comorbid pathology using daily self-monitoring of blood pressure and diuresis (SCADDIUR) evaluated the results of a three-month application of a fixed combination of lisinopril (10/20 mg) with indapamide prolonged action (1.5 mg) and amlodipine (5/10 mg). Target BP reduction was achieved in all patients: in dose combination lisinopril 10 mg, indapamide 1.5 mg, amlodipine 5 mg, – in 87.1 percent of pts, with increased dose of lisinopril up to 20 mg – in 9.7% pts and in increased dose of amlodipine up to 10 mg – in 3.2% pts. The antihypertensive effect was characterized by daily circadian stability, accompanied by restoration of the initially disturbed day and night diuretic balance. The treatment was simple with respect to the selection of dosages of the components of the combination, well tolerated by patients, reduced the frequency of meteoropathic reactions and did not cause the development of pronounced side effects. The positive properties of the drug combination are largely associated with the use of a prolonged form of indapamide diuretic.

Conclusion. Equapress, for a fixed combination of the ACE inhibitors lisinopril (10/20 mg), prolonged action diuretic indapamide (1.5 mg) and the CCB amlodipine (5/10 mg) has a high antihypertensive efficacy with circadian stability of action, good tolerability and safety of treatment, and also ease selection of the measuring components. Equapress can be used without prior separate titration of doses of components and is recommended for the treatment of patients with hypertension with high and very high cardiovascular risk. In most patients, the starting dose combination (lisinopril 10 mg/indapamide 1.5 mg/amlodipine 5 mg) is effective.

Key words: arterial hypertension, self-monitoring of blood pressure, diuresis, combination therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril, calcium channel blocker amlodipine, diuretic indapamide, treatment effectiveness.

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Mikhailusova M.P. et al. Study of a fixed combination of lisinopril, long-acting indapamide and amlodipine using daily blood pressure and diuresis monitoring in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190521

Одним из перспективных направлений в современной фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) является создание комбинированных препаратов на основе лекарственных средств с доказанной высокой антигипертензивной активностью. С внедрением в клиническую практику фиксированных лекарственных комбинаций в одной таблетке связываются перспективы повышения контроля артериального давления (АД) за счет взаимодополняющего действия препаратов, нивелирования нежелательных эффектов и увеличения приверженности больных к лечению. Все эти положения нашли свое отражение в обновленных зарубежных и отечественных рекомендациях, призывающих шире использовать на практике фиксированные лекарственные комбинации, в том числе на более ранних этапах лечения АГ [1, 2]. На основании данных доказательной медицины для лечения АГ в качестве одной из приоритетных предлагается комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретическим препаратом или с блокатором кальциевых каналов (БКК). После проведенного в 2008 г. первого сравнительного исследования ACCOMPLISH, отдавшего предпочтение комбинации с БКК, конкурентная борьба за лидерство этих комбинаций проходила с переменным успехом и привела, в конечном итоге, к восстановлению статуса диуретика в качестве необходимого антигипертензивного компонента и созданию тройной лекарственной комбинации на основе ИАПФ, БКК и диуретика. С 2015 г. эта комбинация начала применяться в Российской Федерации с фиксированными 2-кратными вариантами дозирования каждого из компонентов.

Большой выбор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов существенно расширил и вместе с тем усложнил подбор лечения. По данным отечественного многоцентрового наблюдательного исследования СИЛА, в котором был проанализирован опыт применения фиксированных лекарственных комбинаций у более чем 15 тыс. больных АГ, соотношение частоты применения 2-компонентной комбинации ИАПФ с БКК и их 3-компонентного варианта с диуретиком индапамидом составило около 40 и 60% [3].

В случае применения тройной комбинации врачу необходимо эмпирическим путем выбирать 3 оптимальные дозировки компонентов из 10 возможных (4 варианта дозировки для ИАПФ, 2 – для БКК и 4 – для диуретика). В связи с этим в инструкции по применению комбинации препаратов указывается на необходимость предварительного титрования доз компонентов отдельно, не выходя за их максимальные пределы. Безусловно, последнее требует достаточно длительного времени и организации тесного сотрудничества врача с больным, что на практике не всегда возможно.

Задача упрощения подбора многокомпонентного препарата может быть решена за счет уменьшения вариантов фиксированных дозировок. В этой связи несомненного внимания заслуживает внедрение в клиническую практику новой тройной лекарственной комбинации на основе ИАПФ лизиноприла, БКК амлодипина и диуретика индапамида в пролонгированной форме. Фармакокинетические особенности препаратов дают возможность обеспечить стойкий синергический антигипертензивный эффект и вдвое (с 10 до 5) сократить количество фиксированных вариантов дозировок: лизиноприл – 2 (10–20 мг) варианта, амлодипин – 2 (5–10 мг) и индапамид пролонгированного действия – 1 (1,5 мг). Вопросу о том, насколько это повлияло на эффективность и безопасность лечения, а также упростило подбор фиксированной комбинации, и было посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения фиксированной лекарственной комбинации ИАПФ лизиноприла, диуретика индапамида пролонгированного действия и БКК амлодипина при лечении

Показатель	Величина	
Общее число больных, n	31	
Средний возраст, лет	67,5	
Мужчины, %	51,6	
АГ 2–3-й степени, %	70,1/29,9	
Высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск, %	22,6/77,4	
Наличие факторов риска, %	• гиподинамия	80,6
	• избыточная масса тела	59,4
	• индекс массы тела, кг/м ²	28,5±3,9
	• курение	25,8
	• наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярных болезней	83,9
Длительность АГ >5 лет	• гипергликемия (>6 ммоль/л)	51,6
	• гиперхолестеринемия (>6 ммоль/л)	51,6
Терапия ИАПФ или БРА II + БКК, %	83,9	
Терапия ИАПФ + БКК + диуретик, %	16,1	

больных АГ. В РФ препарат зарегистрирован под названием Эквапресс, производителем является фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер» (Венгрия).

Материал и методы

Исследование проведено в период с сентября 2018 по май 2019 г. в центральном регионе РФ в климатических условиях осеннего, зимнего и весеннего сезонов, характеризовавшихся, по данным ФГБУН «ИЗМИРАН им. Н.В. Пушкова» (forecast izmiran.ru), значительной суточной вариабельностью температуры воздуха (± 10 – 15°C), влажности (± 40 – 60%), атмосферного давления (± 15 – 20 мм рт. ст.) и содержания кислорода в воздухе (± 10 – 15 мг/л).

В исследование были включены 31 пациент (мужчины и женщины) старше 30 лет, с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, с неконтролируемой АГ 2–3-й степени на фоне комбинированного лечения ИАПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) II с БКК. Из исследования были исключены больные с тяжелой коморбидной патологией. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обследованную группу составили мужчины и женщины старшего и пожилого возрастов с высокими и очень высокими сердечно-сосудистыми рисками, связанными с наличием атеросклеротических кардиоваскулярных заболеваний на фоне длительно существовавшей АГ. У 22 больных ранее не удавалось контролировать АД с помощью комбинированного приема ИАПФ или БРА II с БКК, у 4 больных – ИАПФ с диуретиком. Отдельную группу составили 5 больных, включенных в исследование по причине неудовлетворенности лечением из-за колебаний АД на фоне приема тройного комплекса ИАПФ с БКК и диуретиком. Практически все больные отмечали ухудшение самочувствия и изменения АД при резких переменах погоды.

В целях безопасности больные переводились на прием исследуемой тройной комбинации лизиноприла, индапамида и амлодипина в плановом режиме со стартовой минимальной фиксированной комбинации дозировок 10 мг/1,5 мг/5 мг. В случае недостаточной эффективности лечения сначала увеличивалась доза лизиноприла до 20 мг (20 мг/1,5 мг/5 мг), а в дальнейшем при необходимости дополнительно увеличивалась доза амлодипина до 10 мг (20 мг/1,5 мг/10 мг). Доза индапамида оставалась неизменной.

Таблица 2. Динамика показателей суточного контроля АД и диуреза при лечении больных АГ тройной фиксированной комбинацией лизиноприл 10 мг/индапамид 1,5 мг/амлодипин 5 мг
Table 2. Dynamics of indicators of daily monitoring of blood pressure and diuresis in the treatment of hypertensive patients with a triple fixed combination of lisinopril 10 mg / indapamide 1,5 mg / amlodipine 5 mg

Показатели	Период суток			
	утро	полдень	вечер	ночь
<i>САД, мм рт. ст.</i>				
Исходно	158,1±11,2	156,3±11,7	151,4±12,1	142,9±9,8
Через 1 мес	139,5±11,5*	134,7±10,4*	133,4±11,6*	130,8±8,3*
Через 3 мес	129,2±8,6*	131,6±10,1*	132,0±9,3*	132,4±8,3*
<i>ДАД, мм рт. ст.</i>				
Исходно	96,1±8,6	93,8±7,1	91,6±7,3	87,3±6,4
Через 1 мес	86,4±6,3*	84,8±6,1*	81,2±7,2*	80,2±5,7*
Через 3 мес	82,6±6,1*	83,5±5,9*	84,1±6,7	81,4±5,3*
<i>ЧСС</i>				
Исходно	72,7±5,3	75,1±6,3	73,2±6,5	62,1±4,9
Через 1 мес	74,8±5,1	78,9±5,2	76,7±6,2	64,8±5,4
Через 3 мес	77,4±6,2	73,2±6,3	74,9±6,0	65,6±5,8
<i>Потреблено жидкости, мл</i>				
Исходно	342,4±33,7	495,2±44,4	381,6±31,5	72,5±4,6
Через 1 мес	334,8±36,2	532,4±42,3	412,9±37,1	85,8±7,2
Через 3 мес	367,2±36,7	574,1±41,7	351,5±32,9	59,3±6,5
<i>Выделено мочи, мл</i>				
Исходно	241,4±22,8	315,4±28,2	242,7±25,1	221,5±18,7
Через 1 мес	256,5±27,2	389,7±28,0*	320,8±24,8*	145,7±14,7*
Через 3 мес	286,2±28,3	427,4±27,3*	297,1±21,2	126,7±2,6*
<i>Диурез, %</i>				
Исходно	68,4±6,1	62,8±5,8	63,3±6,7	323,2±14,5
Через 1 мес	72,3±5,8	73,4±7,2*	76,6±7,2*	172,8±11,6*
Через 3 мес	76,2±6,9	74,8±8,4*	83,2±8,3*	210,9±13,1*

Примечание. САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; * достоверное изменение ($p < 0,05$) показателя относительно исходного уровня.
 Note. SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; * statistically significant change ($p < 0,05$) in the indicator relative to the baseline values.

Лечение больных проводилось на протяжении 3 мес с интервалами комплексного контроля через 2 нед, 1 и 3 мес. При визитах всем больным проводилось офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), после 3 мес лечения осуществлялся контроль содержания калия, натрия, глюкозы и холестерина. Эффективность лечения оценивалась по циркадной динамике АД, ЧСС, диуреза (в миллилитрах и процентном соотношении потребленной жидкости и выделенной мочи в физиологическом режиме по требованию), измерявшихся пациентами в виде самоконтроля после соответствующей подготовки, обучения и проверки компетентности [4]. Мониторинг и анализ показателей осуществлялись в 4 функционально выделенных временных интервалах суток: утренний (первые 2 ч с момента пробуждения и адаптации к вертикальным нагрузкам), дневной (5–6 ч дневной активности), вечерний (4–5 ч функциональной релаксации) и ночной (6–8 ч с момента перехода ко сну до утреннего пробуждения). Пациенты не ограничивались частотой измерения АД при условии его не менее 2–3-кратного измерения и получения усредненного результата в каждом временном интервале, за исключением ночного периода, в котором соответствующие измерения могли проводиться лишь в случаях пробуждения по физиологическим потребностям. Результаты исследований заносились в разработанную диагностическую карту с почасовой фиксацией показателей АД и диуреза с возможностью графической регистрации индивидуального соотношения потребления жидкости и выведения мочи.

У больных определялась частота достижения целевого снижения АД < 140/90 мм рт. ст., общая переносимость лечения и количество осложнений, связанных с приемом

препарата. В исследовании также был проведен анализ изменения метеопараметров, влиявших на эффективность лечения больных.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 8.0.

Результаты

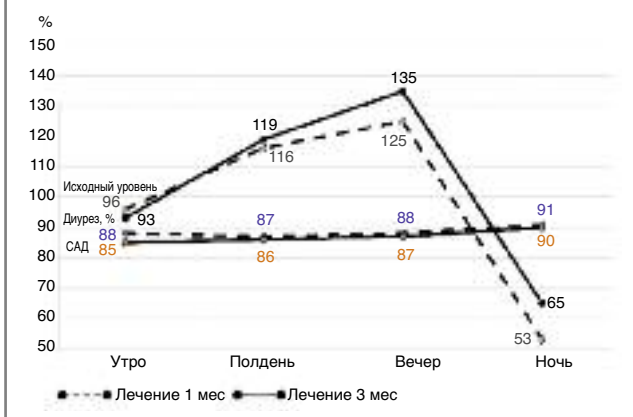
Исходно в группе больных, ранее получавших недостаточную двойную антигипертензивную терапию, отмечалось стойкое повышение АД на фоне сниженного дневного и увеличенного ночного диуреза (табл. 2).

При переводе больных на тройную комбинацию лизиноприл/индапамид/амлодипин с минимальными фиксированными дозами (10 мг/1,5 мг/5 мг) развитие антигипертензивного эффекта начинало происходить уже на следующий день от начала лечения. К контрольному 2-недельному сроку увеличение дозирования комбинации до 20 мг лизиноприла понадобилось 3 больным, одному из которых для достижения целевого эффекта в дальнейшем было необходимо увеличение дозы амлодипина до 10,0 мг.

Стойкий антигипертензивный эффект достигался к первому месяцу лечения и сохранялся на протяжении всего 3-месячного периода. Его особенностью явилась суточная стабильность снижения АД, без большого разброса циркадных, в том числе утренних ортостатических и постпрандиальных колебаний (см. табл. 2). Последний факт особо отмечался больными, у которых ранее АД было нестабильным в связи с частой сменой препаратов при эмпирическом подборе терапии.

Таким образом, в обследованной группе больных с достаточно неблагоприятным прогнозом целевой уровень стой-

Рис. 1. Динамика систолического АД и диуреза (% от потребленной жидкости) в процентном соотношении от исходной величины (100%).
 Fig. 1. Dynamics of systolic BP and diuresis (% of fluid intake) as a percentage of the baseline values (100%).



кого снижения АД был достигнут у 27 из 31 (87,1%) больного уже на стартовой комбинации лизиноприл 10,0 мг + индапамид 1,5 мг + амлодипин 5,0 мг; у 3 (9,7%) больных понадобилось дополнительное увеличение лизиноприла до 20 мг и лишь у 1 (3,2%) больного возникла необходимость применения максимальной комбинации с дозой амлодипина 10,0 мг. Проведенное исследование убедительно продемонстрировало простоту «титрования» лечебного эффекта за счет сокращения фиксированных вариантов и применения более универсальных дозировок.

Важную роль в развитии стабильности действия исследуемой комбинации сыграла пролонгированная форма индапамида, на что указывает плавный и стабильный диуретический эффект, приведший к восстановлению дневного и уменьшению ночного диуреза со стойким снижением АД в течение всех суточных периодов (см. табл. 2, рис. 1). Сделанный вывод подтверждается результатами лечения 5 больных, ранее принимавших аналогичную тройную комбинацию

препаратов, но с обычной, быстро высвобождающейся формой индапамида. Неудовлетворенность лечением у этих больных была связана со значительными колебаниями АД. При переводе на тройную комбинацию с пролонгированной формой индапамида снижение АД во всех случаях стало стабильным и было положительно оценено пациентами.

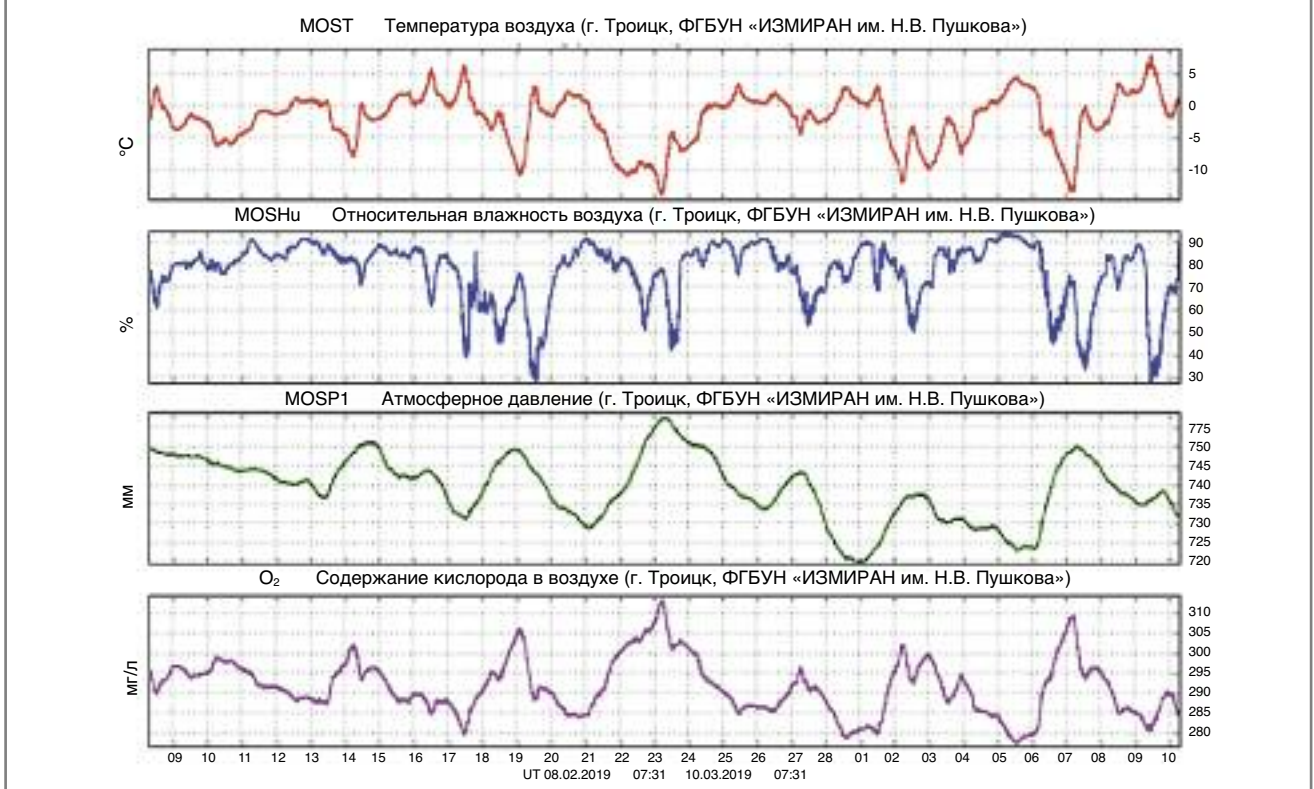
В соответствии с протоколом исследования больным было предложено фиксировать и сообщать информацию о неблагоприятных днях с изменениями погодных условий, которые ухудшали их самочувствие и вызвали дополнительные изменения АД. Анализ этого материала показал, что погодные факторы подвержены большой сезонной вариабельности. В качестве примера может служить динамика метеопказателей одного из наиболее нестабильных месяцев весеннего периода, в течение которого проводилось исследование (рис. 2).

На основании полученных данных определены следующие диапазоны колебаний метеофакторов, которые плохо переносились больными и вызывали колебания АД: изменение атмосферного давления более 15–20 мм рт. ст. со скоростью более 0,5 мм рт. ст. в час; изменение температуры воздуха более 10°C со скоростью более 0,5°C в час и изменение содержания кислорода в воздухе более 10 мг/л со скоростью более 0,5 мг/л в час.

На фоне лечения практически все больные, включенные в исследование, отметили улучшение переносимости изменения погодных условий, что проявлялось более чем двукратным снижением случаев фиксации больными дней с метеопатическими реакциями к третьему месяцу лечения.

При применении на протяжении 3 мес тройной комбинации лизиноприла с пролонгированной формой индапамида и амлодипином не происходило значимых изменений со стороны ЧСС, содержания калия, натрия, глюкозы и холестерина крови. В целом лечение хорошо переносилось больными, а развивавшиеся побочные эффекты не приводили к его прекращению. В 4 случаях имело место развитие умеренных отеков ног, у 5 больных – небольшой слабости и неинтенсивных головных болей на фоне стабилизации АД. Перечисленные побочные эффекты были нивелированы с помощью рас-

Рис. 2. Динамика метеопказателей в Московском регионе в марте 2019 г. (forecast izmiran.ru).
 Fig. 2. Dynamics of weather indicators in the Moscow region in March 2019 (forecast izmiran.ru).



ширения физической активности в виде дозированной ходьбы в аэробном режиме. У 2 больных, получавших усиленный вариант лекарственной комбинации, отмечались редкие эпизоды ортостатической и постпрандиальной гипотонии, которые были скорректированы с помощью изменения пищевого режима и исключения резких движений при переходе в вертикальное положение.

Обсуждение

Новая фиксированная лекарственная комбинация лизиноприл/индапамид/амлодипин, явившаяся объектом изучения настоящего исследования, прошла эволюционный путь развития на основе детальной клинической оценки действия отдельных препаратов, их двойных раздельных и фиксированных комбинаций, в том числе с различными сочетаниями дозировок. Этот многолетний опыт позволил отобрать наиболее эффективные дозировки лизиноприла (10 и 20 мг) и амлодипина (5 и 10 мг) для их фиксации в тройной комбинации. Удачным оказался инновационный выбор диуретического компонента – индапамида пролонгированного действия, за счет нанесения на матрикс-носитель обеспечивающего замедленное высвобождение и всасывание препарата в кишечнике.

Проведенное исследование показало, что фиксированная комбинация лизиноприл/пролонгированный индапамид/амлодипин обладает эффективным антигипертензивным действием с высокой суточной стабильностью. Это свойство объясняется синергическим взаимодействием компонентов и их фармакокинетическими свойствами, обеспечивающими круглосуточную активность.

Важным свойством новой лекарственной комбинации, которое выгодно отличает ее от имеющихся аналогов, является значительное сокращение количества предлагаемых фиксированных дозировок, что во многом упрощает подбор оптимального лечения. Последнее позволяет применять комбинированную форму препаратов сразу, без необходимости предварительного титрования дозировок препаратов при их раздельном применении, как рекомендуется делать при применении комбинаций с большим выбором вариантов дозирования. Как показало отечественное многоцентровое наблюдательное исследование СИЛА [3], при применении многовариантных фиксированных комбинаций целевой уровень АД достигается в результате использования самых различных вариантов дозирования. В настоящем исследовании терапевтический эффект был достигнут у подавляющего большинства больных (87,1%) на стартовой комбина-

ции лизиноприл 10,0 мг + индапамид 1,5 мг + амлодипин 5,0 мг. Этот результат еще раз подтвердил большую эффективность выбранного соотношения доз лизиноприла и амлодипина, давно использующегося на практике в виде двойной фиксированной комбинации (препарат Экватор®) [4]. Дополнительное применение пролонгированной формы индапамида в дозе 1,5 мг сделало стартовую дозу тройной комбинации еще более универсальной.

Простота приема, эффективность и стабильность действия обеспечили комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин хорошую переносимость и высокую приверженность больных к лечению. Особое удовлетворение у последних вызывало отсутствие на фоне лечения больших колебаний АД, которое ранее имелось в связи с проводившимся эмпирическим подбором других антигипертен-

зивных средств. Имевшиеся редкие случаи отека голени и неинтенсивных болей в затылочной области рассматривались как проявление артериовенозного дисбаланса в результате ухудшения венозного оттока в нижних конечностях из-за гиподинамии, в головном мозге – вследствие имевшейся деформирующей дорсопатии. В обеих ситуациях полезным оказалось расширение двигательной активности, приведшей к активизации венозного кровообращения. Настоящее исследование, как и накапливающийся опыт комбинированного применения вазодилататоров, различного воздействия на артериальные и венозные сосуды, все острее поднимает проблему участия нарушения венозного кровообращения в формировании АГ. В этой связи применение комбинации, способной лучше сохранять артериовенозный ба-

ланс за счет уравнивания артериального воздействия амлодипина венозным действием лизиноприла и диуретика индапамида является, несомненно, перспективным.

Особое место в исследовании заняла оценка действия диуретического компонента – комбинации пролонгированной формы индапамида. С помощью метода суточного контроля АД и диуреза [5, 6] у обследованных больных выявлено замедление дневного и активация ночного диуреза. К сожалению, внедрение диуретиков для лечения АГ происходило без оценки диуретической реакции. Немаловажную роль при этом сыграло произошедшее значительное снижение антигипертензивных дозировок, а также сформировавшаяся точка зрения о том, что влияние диуретиков на АД происходит на субдиуретическом уровне. По нашему мнению, это положение подлежит критической переоценке. Наши ранее проведенные исследования диуретиков у больных АГ с помощью суточного мониторирования диуреза и АД показали, что диуретические препараты имеют различные суточные диуретические профили и вызывают разные антигипертензивные реакции [7]. Имеются все основания полагать, что циркадная стабильность комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин в большой мере обеспечена плавным и длительным диуретическим эффектом пролонгированной формы индапамида. На последнее указывает восстановление дневного и снижение ночного диуреза у больных. Необходимо также учесть потенциальное положительное взаимодействие пролонгированного индапамида с амлодипином, обладающим самостоятельным диуретическим эффектом. Последнее подтверждается положительными результатами применения на практике аналогичной по составу двойной фиксированной комбинации.

Приведенные преимущества тройной фиксированной комбинации лизиноприл/индапамид/амлодипин позволяют с большой долей оптимизма рассматривать возможность ее применения в качестве метеопротективного средства, особенно в холодные периоды года с нестабильными погодными условиями, вызывающими сосудистые спастические реакции. Больные, включенные в настоящее исследование, к третьему месяцу лечения стали вдвое реже фиксировать метеонестабильные дни, на которые они реагировали изменением самочувствия и АД. Известно, что адаптация к перемене метеоусловий осуществляется через изменение сосудистого тонуса, изменение объема циркулирующей крови и ряда других механизмов, на большинство из которых оказывают воздействие все компоненты лекарственной комбинации с ведущей антиангиоспастической активностью у амлодипина [8].

Заключение

Новая тройная фиксированная комбинация ИАПФ лизиноприла, с пролонгированным диуретиком индапамидом и БКК амлодипином, созданная фармацевтической компанией «Гедеон Рихтер» (Венгрия) и зарегистрирован-

ная в РФ под названием Эквапресс, является высокоэффективным лекарственным средством для лечения больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Фармакокинетические свойства препарата, составивших лекарственную комбинацию, в том числе пролонгированной формы индапамида, обеспечили высокую циркадную стабильность действия и значительное сокращение предлагаемых вариантов дозирования, что существенно упростило применение препарата на практике без предварительного отдельного титрования компонентов. Лечение препаратом Эквапресс хорошо переносилось пациентами, не приводило к развитию серьезных побочных эффектов, что обеспечивало высокую приверженность лечению со стороны больных.

Конфликт интересов. Ряд соавторов исследования принимали участие в образовательных мероприятиях, спонсированных фармкомпанией «Гедеон Рихтер». Настоящее исследование выполнено без какого-либо участия фармкомпаний в его проведении.

Conflict of interests. Conflict of interest. A number of co-authors of the study took part in educational events sponsored by the pharmaceutical company Gedeon Richter. This study was performed without any involvement of the pharmaceutical company in its conduct.

Литература/References

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ). Системные гипертонии. 2019; 16 (1): 6–32. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Klinicheskie rekomendatsii. Rossijskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG). Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–32 (in Russian).]
- Кисляк О.А., Чукаева И.И., Выгодина В.А. Современные рекомендации и реальная клиническая практика: результаты исследования СИЛА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (2): 166–73. [Kisliak O.A., Chukaeva I.I., Vygodina V.A. Sovremennye rekomendatsii i real'naja klinicheskaja praktika: rezultaty issledovaniia SILA. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii. 2019; 15 (2): 166–73 (in Russian).]
- Савенков М.П., Иванов С.Н., Палкин М.Н. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертонии: претензии на лидерство. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (1): 76–9. [Savenkov M.P., Ivanov S.N., Palkin M.N. Kombinatsiia lizinopriila s amlopidinom v lechenii arterial'noi gipertonii: pretenzii na liderstvo. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (1): 76–9 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 6: 19–24. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. et al. Kombinirovannoe monitorirovanie diureza i arterial'nogo davleniia u bol'nykh s arterial'noi gipertoniei i serdечноi nedostatochnosti. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 6: 19–24 (in Russian).]
- Зимницкий С.С. В чем заключается наша методика функциональной диагностики почек и что она разрешает? *Казан. мед. журн.* 1922; 1: 54–62. [Zimitskii S.S. V chem zakliuchaetsia nasha metodika funktsional'noi diagnostiki pochek i chto ona razreshaet? *Kazan. med. zhurn.* 1922; 1: 54–62 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8 (1): 55–7. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. Vybór diuretichekskoi terapii pri lechenii arterial'noi gipertonii i serdечноi nedostatochnosti. *Kardiiovaskuliarnaja terapiia i profilaktika*. 2009; 8 (1): 55–7 (in Russian).]
- Савенков М.П., Кириченко А.В., Иванов С.Н. и др. Сезонная коррекция антигипертензивной терапии. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 17–20. [Savenkov M.P., Kirichenko A.V., Ivanov S.N. et al. Sezonnaia korrektsiia antigipertenzivnoi terapii. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 17–20 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Савенков Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mpsavenkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Иванов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием №1 ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2». E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Михайлузова Марина Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mikhailusova@yandex.ru

Палкин Михаил Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: mnpalkin@mail.ru

Окунева Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: ast-roma@mail.ru

Иванова Светлана Викторовна – канд. мед. наук, зав. геронтологическим отд-нием №2 ГБУЗ «Госпиталь ветеранов войн №2». E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Mikhail P. Savenkov – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mpsavenkov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1648-8683>

Sergei N. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Hospital for War Veterans №2. E-mail: ivanov_sn@hotmail.com

Marina P. Mikhailusova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mikhailusova@yandex.ru

Mikhail N. Palkin – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: mnpalkin@mail.ru

Irina N. Okuneva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ast-roma@mail.ru

Svetlana V. Ivanova – Cand. Sci. (Med.), Hospital for War Veterans №2. E-mail: ivanov_sn@hotmail.com