

Современная стратегия в лечении артериальной гипертензии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации

М.В. Леонова✉

Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Россия

Аннотация

Внедрение фиксированных комбинаций для лечения артериальной гипертензии (АГ) – это эффективная стратегия, направленная на решение проблемы бремени сердечно-сосудистых заболеваний для общественного здравоохранения. Эта стратегия нашла отражение в современных международных руководствах по лечению АГ и поддержана Всемирной организацией здравоохранения. Применение фиксированной комбинации позволяет решать ключевые практические задачи для достижения лучших результатов и улучшения прогноза АГ: обеспечение наибольшей степени снижения артериального давления (АД) и его более низкого целевого уровня, сокращение временного периода для получения целевого АД, повышение приверженности лечению. Фиксированные комбинации включают классы антигипертензивных препаратов, которые при сочетании обладают аддитивным или синергическим действием в снижении АД, способствуют уменьшению/смягчению побочных эффектов, уменьшают количество таблеток и повышают приверженность пациентов, решая проблему полипрагмазии. Однократное дозирование фиксированных комбинаций является еще одним важным преимуществом, обеспечивая приверженность, большую продолжительность действия и уменьшение суточных колебаний АД. Клинические преимущества фиксированных комбинаций подтверждены в ряде крупных исследований и метаанализов. Современная тактика применения фиксированных комбинаций предусматривает их использование на разных стадиях/степени повышения АД. В этой связи разработаны фиксированные комбинации с субтерапевтическими, терапевтическими и максимальными дозами компонентных препаратов. Для использования фиксированных комбинаций в качестве начальной терапии АГ предлагаются препараты с субтерапевтическими дозами компонентов, которые не используются при монотерапии. В таких случаях благодаря комплементарному подбору сочетаемых препаратов можно добиться более значительного и своевременного снижения АД с меньшим количеством побочных эффектов. Современные фиксированные комбинации основаны на 3 основных классах антигипертензивных препаратов: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II), антагонисты кальция и диуретики. Выделяется 2 принципиальных подхода комбинаций: сочетание блокаторов РААС с диуретиками (диуретикосодержащие) или сочетание блокаторов РААС с антагонистами кальция (не диуретикосодержащие). Такое предпочтение обусловлено результатами доказательной медицины, включая вопросы эффективности, переносимости, побочных эффектов, и подтвержденными исследованиями. В клинических рекомендациях по лечению АГ эти комбинации относятся к предпочтительным (уровень доказательности А). Со временем все больше фиксированных комбинаций становятся непатентованными и появляются надежные генерические комбинированные препараты для лечения АГ, что позволяет снизить стоимость и делает терапию экономически приемлемой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, антигипертензивные препараты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, тиазиды, приверженность

Для цитирования: Леонова М.В. Современная стратегия в лечении артериальной гипертензии: комбинированная терапия и фиксированные комбинации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 485–490. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200942

REVIEW

Modern strategy in the treatment of arterial hypertension: combination therapy and fixed combinations

Marina V. Leonova✉

Interregional Public Organization "Association of Clinical Pharmacologists", Russia

Abstract

The introduction of fixed combinations for the treatment of arterial hypertension (AH) is an effective strategy to address the public health burden of cardiovascular disease. This strategy is reflected in modern international guidelines for the treatment of AH and is supported by World Health Organization. The use of fixed combinations allows solving key practical problems to achieve better results and improve the prognosis of AH: ensuring the greatest decrease in blood pressure (BP) and a lower target BP level, shortening the time period for obtaining target BP, increasing adherence to treatment. Fixed combinations include classes of antihypertensive drugs, which, when combined, have an additive or synergistic effect in lowering BP, help to reduce/mitigate side effects, reduce the number of pills and increase patient adherence, solving the problem of polypharmacy. Single dosing per day of fixed combinations is another important benefit, providing adherence, longer duration of action, and reduced diurnal fluctuations in BP. The clinical benefits of fixed combinations have been confirmed in a number of large studies and meta-analyses. The modern tactics of using fixed combinations provides for their use at different stages/degrees of BP increase. In this regard, fixed combinations with subtherapeutic, therapeutic and maximum therapeutic doses of components have been developed. For the use of fixed combinations as an initial therapy for AH, drugs with subtherapeutic doses of components that are not used in monotherapy are proposed. In such cases, thanks to the complementary selection of combined drugs, it is possible to achieve a more significant and timely BP reduction, with fewer side effects. Modern fixed combinations are based on three main classes of antihypertensive drugs – RAAS blockers (ACE inhibitors and ARBs), calcium antagonists and diuretics. There are 2 principal approaches to combinations: a combination of RAAS blockers with diuretics (diuretic-use) or a combination of RAAS blockers with calcium antagonists (diuretic-free). This preference is due to evidence-based medicine data, including questions of efficacy, tolerability, side effects, and confirmation in clinical trials. In the clinical guidelines for the treatment of hypertension, these combinations are considered preferred (evidence level A). Over time, more and more fixed combinations become generic and reliable generic combination drugs for the treatment of hypertension appear, which reduces the cost factor and makes the therapy economically acceptable.

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – д-р мед. наук, чл.-кор. РАЕН, проф., клин. фармаколог, член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RANS, Prof., Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Keywords: arterial hypertension, fixed combinations, antihypertensive drugs, blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system, thiazides, adherence

For citation: Leonova MV. Modern strategy in the treatment of arterial hypertension: combination therapy and fixed combinations. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (6): 485–490. DOI: 10.26442/20751753.2021.6.200942

Артериальная гипертония (АГ) на протяжении нескольких десятилетий остается одной из основных растущих проблем здравоохранения. Повышенное артериальное давление (АД) связано с большим глобальным бременем сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смерти. По данным 19 млн пациентов из национальных, субнациональных и региональных баз из 122 стран мира, расчетное число взрослых с повышенным АД увеличилось на 90% за период с 1975 по 2015 г. (с 594 млн до 1,13 млрд) [1]. Со временем отмечается неуклонный рост бремени АГ: подсчитано, что в 2015 г. оценочное число смертей от всех причин, связанных с систолическим АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст., составило 7,8 млн [2]. Расчет глобального бремени наиболее в мире за 2017 г., проведенный в крупном метаанализе 46 749 исследований, установил, что САД было ведущим фактором риска, на которое приходилось 10,4 млн смертей и 218 млн потерянных трудоспособных лет жизни (согласно показателю, оценивающему суммарное «бремя болезни» – DALY) [3]. Кроме того, существует ряд заболеваний, ассоциированных с высоким АД, в том числе ишемическая болезнь сердца, нарушения мозгового кровообращения, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, заболевания периферических сосудов и другие ССЗ, что усугубляет смертность.

Несмотря на усилия международных медицинских сообществ, специалистов в области изучения АГ, борьба с этим распространенным заболеванием не достигает значимых результатов. Так, данные 135 популяционных исследований с участием около 1 млн пациентов из 90 стран мира свидетельствуют о распространенности АГ на уровне 31,1%, при этом получают антигипертензивную терапию только 36,9% пациентов, а эффективность лечения по частоте контроля АД составляет лишь 13,8% [4].

Анализ современных клинических рекомендаций по лечению АГ позволяет сформулировать 3 ключевые практические задачи достижения высоких результатов и улучшения прогноза:

- 1) обеспечение наибольшей степени снижения АД и его более низкого целевого уровня;
- 2) сокращение временного периода для получения целевого уровня АД;
- 3) повышение приверженности лечению.

В рекомендациях Российского общества кардиологов (2020 г.) и Европейского общества кардиологов (2018 г.) определен первый целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости оптимальным целевым уровнем считают $130/80$ мм рт. ст. в связи с доказанными преимуществами по сокращению риска осложнений. Причем пациентам моложе 65 лет и без хронической болезни почек рекомендуется снижать САД до $120\text{--}130$ мм рт. ст., а в более пожилой группе пациентов без синдрома старческой астении – до $130\text{--}139$ мм рт. ст. (уровень доказательности А), рекомендуемый целевой уровень диастолического АД составляет $70\text{--}79$ мм рт. ст. (уровень доказательности В). Нижней границей безопасного снижения АД является $120/70$ мм рт. ст. [5, 6]. Эти подходы к определению целевого уровня АД нашли поддержку в глобальных рекомендациях Международного общества по артериальной гипертонии (2020 г.): «идеальное» снижение – АД $< 140/90$ мм рт. ст. для пациентов старше 65 лет и «оптимальное» снижение – АД $< 130/80$ мм рт. ст. для пациентов младше 65 лет [7]. Основанием данного пересмотра стали результаты рандоми-

зированного клинического исследования (РКИ) SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial – Исследование вмешательства, направленных на систолическое артериальное давление, 2015), показавшие преимущества интенсивного снижения АД до целевого САД < 120 мм рт. ст. в сравнении с обычным целевым уровнем (< 140 мм рт. ст.) в виде дополнительного сокращения следующих рисков: комбинированных исходов на 25% (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, смертность, относительный риск – ОР 0,75, $p < 0,001$), общей смертности на 27% (ОР 0,73, $p = 0,003$) и сердечно-сосудистой смертности на 43% (ОР 0,57, $p = 0,005$) [8]. При этом средний уровень АД в группе интенсивного снижения достиг $121,5/68,7$ мм рт. ст., а в группе стандартного снижения – $134,6/76,3$ мм рт. ст., среднее количество антигипертензивных препаратов (АГП) составило 2,8 и 1,8 в группах соответственно. Последний факт свидетельствует о необходимости большей частоты применения комбинированной терапии в лечении АГ для лучшего контроля АД.

Кроме того, высокую клиническую значимость имеет степень снижения САД при лечении пациентов с АГ. Результаты крупного метаанализа 2016 г. (123 РКИ, $n = 613\ 815$) показали, что каждые 10 мм рт. ст. снижения САД значимо уменьшают риск серьезных ССЗ на 20%, ишемической болезни сердца – на 17%, инсульта – на 27%, сердечной недостаточности – на 28%, общей смертности – на 13% [9].

Влияние скорости достижения целевых значений АД на отдаленную эффективность лечения АГ получило подтверждение в 2 крупных РКИ – Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Trial, 2001) и VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial, 2006) [10, 11]. В них было убедительно показано, что более короткий период (первые 3–6 мес) обеспечения контроля над уровнем АД создает лучшие исходы и предупреждает главные сердечно-сосудистые осложнения АГ (мозговые инсульты, инфаркты миокарда, смертность). В современных рекомендациях по лечению АГ согласовано, что оптимальным периодом для достижения целевого АД является 3 мес.

Кроме того, эффективность лечения АГ и длительного контроля уровня АД непосредственно зависят от приверженности пациентов лечению. В настоящее время при наличии большого количества АГП разных фармакологических классов с доказанной эффективностью пациенты прекращают прием лекарственных препаратов или проявляют низкую приверженность (нарушение приема медикаментов). Так, по данным 10-летнего наблюдения за большой когортой пациентов с АГ в США, частота прекращения приема лекарственных препаратов в течение 1 года после начала приема достигает 23,5%, а низкий уровень приверженности (прием лекарств меньше 80% дней) – более 40%, в том числе в группе пожилых пациентов старше 65 лет – 21 и 31% соответственно [12, 13]. При этом низкая приверженность лечению АГ приводит к плохому прогнозу: более высокой смертности и частоте сердечно-сосудистых исходов. Вопросам низкой приверженности и методам ее повышения уделяется самостоятельное место в международных рекомендациях по лечению АГ, привлекая внимание врачей к использованию всех доступных методов, включая консультирование, самоконтроль, наблюдение, использование электронных технологий.

Таблица 1. Сравнительный анализ зарубежных рекомендаций по месту фиксированных комбинаций для лечения АГ

Рекомендации	Общества специалистов	ESC/ESH, 2018	ACC/AHA, 2017	Китай, 2010	LASH, 2017	ISH, 2020
Начальное лечение для всех стадий АГ		✓*	–	–	✓*	✓*
Начальное лечение при повышении АД >20/10 мм рт. ст. или с высоким сердечно-сосудистым риском		✓	✓	✓	✓	✓
Неконтролируемое АД при монотерапии		✓	✓	✓	✓	✓
Для улучшения приверженности		✓	✓	✓	✓	✓

Примечание. ACC – American College of Cardiology (Американский колледж кардиологии), AHA – American Heart Association (Американская кардиологическая ассоциация), ESC – European Society of Cardiology (Европейское общество кардиологов), ESH – European Society of Hypertension (Европейское общество по АГ), LASH – Latin American Society of Hypertension (Латиноамериканское общество гипертонии), ISH – International Society of Hypertension (Международное общество по АГ); *низкодозовые фиксированные комбинации.

Одной из потенциальных неиспользованных технологий упрощения фармакотерапии АГ является применение комбинированных препаратов с фиксированной дозой, в которых 2 или более препарата присутствуют в 1 таблетке или капсуле. Этот подход не является каким-то новым, но широко не использовался многие годы. В самых последних клинических рекомендациях по лечению АГ фиксированным комбинациям уделено особое место, что обосновано решением задач оптимизации фармакотерапии. Так, российские и европейские рекомендации по лечению АГП предлагают всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска – с АД <150/90 мм рт. ст., старше 80 лет, с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии комбинацию АГП, предпочтительно фиксированную для улучшения приверженности терапии (табл. 1) [5, 6]. В рекомендациях Американского общества кардиологов 2017 г. также рекомендуется начинать комбинированную терапию АГ при повышении АД более чем на 20/10 мм рт. ст. в виде свободной или фиксированной комбинации АГП [14]. В рекомендациях Международного общества по гипертонии определено использование фиксированных комбинаций АГП как оптимальный подход в фармакотерапии [7]. Кроме того, Всемирная организация здравоохранения включила фиксированные комбинации в Перечень основных лекарственных средств в 2019 г. [15, 16].

Комбинированная терапия имеет преимущества в лечении АГ по сравнению с монотерапией, включая улучшенное соблюдение режима лечения, более выраженное снижение АД и уменьшение сердечно-сосудистых осложнений. Около 70–75% пациентов с АГ нуждаются в 2 препаратах или более для контроля АД, при этом комбинация 2 медикаментов почти в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы одного лекарства, что показывает значимость раннего применения комбинированной терапии при АГ [17–19]. Лечение фиксированными комбинациями является передовой практикой для безопасного, эффективного, быстрого и удобного контроля АГ [20, 21]. Клиническое использование фиксированных комбинаций имеет несколько преимуществ и потенциал для решения некоторых проблем на пути эффективного лечения АГ. Фиксированные комбинации включают классы АГП, которые при сочетании обладают либо аддитивным, либо синергическим действием в снижении АД. Кроме эффективности данные комбинации способствуют уменьшению/смягчению побочных эффектов и нежелательных явлений, присущих монотерапии. Также фиксированные комбинации уменьшают количество таблеток, которые пациент должен принимать, тем самым решают проблему полипрагмазии. Однократное дозирование фиксированных комбинаций является еще одним важным преимуществом для пациентов с АГ, обеспечивая не только повышение приверженности, но и большую продолжительность действия и уменьшение суточных колебаний АД. Такой более длительный терапевтический эффект полезен для предотвращения резкого утреннего

подъема АД, а также потенциально способствует некоторой степени контроля АД в случаях пропуска дозы препарата.

Установлено, что терапия фиксированными комбинациями значительно улучшает приверженность пациентов и может обуславливать снижение АД и сердечно-сосудистых исходов. Эти данные были подробно отражены в недавнем систематическом обзоре 29 исследований (4 РКИ и 25 наблюдательных) по оценке результатов терапии фиксированными комбинациями пациентов с АГ [22]. В большинстве исследований отмечались лучшая приверженность пациентов и удержание на фармакотерапии при использовании фиксированных комбинаций в сравнении со свободными комбинациями АГП. В наблюдательных (когортных) исследованиях, условием которых была реальная клиническая практика, частота достижения целевых значений АД при применении фиксированных комбинаций достигала от 45 до 89%. Только в 3 РКИ проводилась оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с АГ, в 2 из них показан сниженный риск развития осложнений, смертности, частоты прекращения терапии для фиксированных комбинаций.

В крупном ретроспективном наблюдательном исследовании 106 621 пациента с АГ, наблюдавшегося в течение 1 года, было установлено, что применение фиксированных комбинаций увеличивало риск достижения целевого уровня АД на 53% (ОР 1,53, доверительный интервал – ДИ 1,47–1,58), а свободных комбинаций – на 34% (ОР 1,34, ДИ 1,31–1,37) в сравнении с монотерапией, среднее время достижения 50% контроля АД для фиксированных комбинаций было достоверно меньше и составило 195 дней против 269 и 280 дней при свободной комбинации АГП и монотерапии соответственно ($p < 0,001$) [23].

Результаты сравнения фармакотерапии фиксированными и свободными комбинациями АГП у пациентов с АГ были представлены в метаанализе 7 РКИ [24]. Метаанализ показал незначительное среднее снижение САД на 0,81 мм рт. ст. в пользу фиксированных комбинаций и более высокую частоту целевого уровня АД (ОР 1,11, ДИ 0,92–1,33), хотя различия не имели статистической значимости. Вместе с тем частота контроля уровня АД может быть достигнута дополнительно у 80 пациентов на каждую 1 тыс. при использовании фиксированных комбинаций. Также была отмечена более высокая комплаентность с положительным результатом для фиксированных комбинаций.

В недавнем метаанализе 44 исследований сравнение гипотензивной эффективности и приверженности пациентов с АГ между фиксированными и свободными комбинациями АГП показало более убедительные результаты [25]. Так, применение фиксированных комбинаций имело преимущество по степени снижения АД и сопровождалось дополнительным снижением САД на 3,99 ($p = 0,05$) и диастолического АД на 1,54 мм рт. ст. ($p = 0,0076$) в сопоставлении с эффектом свободных комбинаций АГП. Для фиксированных комбинаций отмечены улучшение приверженности

Таблица 2. Рекомендации по классам АГП для фиксированных комбинаций		
Комбинации	Преимущества	Недостатки
<i>Предпочтительные</i>		
Блокатор РААС/антагонист кальция	<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение результатов по сравнению с комбинацией блокатор РААС/диуретик • Блокатор РААС уменьшает побочные эффекты антагонистов кальция (отеки лодыжек, рефлекторное увеличение ЧСС из-за снижения тонуса симпатoadреналовой системы) • Меньший риск гипонатриемии и гипокалиемии по сравнению с комбинацией блокатор РААС/диуретик 	<ul style="list-style-type: none"> • Более высокая частота гиперкалиемии, чем у комбинации блокатор РААС/диуретик • Противопоказаны женщинам, планирующим беременность, или беременным
<i>Приемлемые</i>		
Блокатор РААС/диуретик (тиазидный или тиазидоподобный)	<ul style="list-style-type: none"> • Блокатор РААС снижает побочные эффекты тиазидов, включая гипокалиемию, гипергликемию и, возможно, гиперхолестеринемию и гиперурикемию • Тиазидный/тиазидоподобный диуретик может компенсировать гиперкалиемию, вторичную по отношению к ингибированию РААС 	<ul style="list-style-type: none"> • Менее положительные по сравнению с комбинацией блокатор РААС/антагонист кальция • Противопоказаны женщинам, планирующим беременность, или беременным
Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.		

и частоты удержания пациентов на лечении, значительно меньшая частота прекращения терапии.

Со временем все больше фиксированных комбинаций становятся непатентованными и появляются надежные генерические комбинированные препараты для лечения АГ, что позволяет снизить стоимость и делает терапию рентабельной. Важными дополнительными особенностями современных фиксированных комбинаций являются гибкость подбора дозировок компонентов и доступность таблеток с рисками, которые позволят дозировать 1/2 таблетки.

Современная тактика применения фиксированных комбинаций предусматривает их использование на разных стадиях или степени повышения АД. В этой связи разработаны фиксированные комбинации с субтерапевтическими, терапевтическими и максимальными дозами компонентных препаратов.

Для использования фиксированных комбинаций в качестве начальной терапии АГ предлагаются препараты с более низкими или субтерапевтическими дозами каждого компонента, которые не используются при монотерапии. В таких случаях благодаря комплементарному подбору сочетаемых препаратов можно добиться более значительного и более своевременного снижения АД и с меньшим количеством побочных эффектов за счет взаимной компенсации побочных эффектов.

В последнем метаанализе 33 исследований (n=13 095) проведено сравнение эффективности начальной терапии АГ с помощью двойных комбинаций с субтерапевтическими и терапевтическими дозами АГП при длительности терапии от 4 до 26 нед [26]. Оценка проводилась по степени снижения АД, частоте контроля его уровня, периодичности отмены терапии из-за побочных эффектов. В сравнении с плацебо применение двойной комбинации в субтерапевтических дозах приводило к дополнительному снижению АД на 10,5/5,9 мм рт. ст. ($p<0,01$), для терапевтических доз – на 14,8/10,7 мм рт. ст. ($p<0,01$); в сопоставлении с монотерапией – на 2,8/0,7 мм рт. ст. ($p=0,09$) и 7,5/4,5 мм рт. ст. ($p<0,01$) соответственно. В сравнении с монотерапией риск достижения контроля уровня АД для субтерапевтических доз комбинации АГП повышался на 11% (ОР 1,11) и для терапевтических доз – на 42% (ОР 1,42, $p<0,05$). При этом частота отмены из-за побочных эффектов на фоне двойной комбинации в субтерапевтических или терапевтических дозах не отличалась от монотерапии (ОР 0,98 и 1,09 соответственно). Метаанализ продемонстрировал, что двойная комбинация субтерапевтическими и терапевтическими дозами улучшает контроль АД по сравнению с монотерапией в стандартной дозе без увеличения частоты побочных эффектов.

Современные фиксированные комбинации основаны на 3 основных классах АГП: блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА), антагонисты кальция и диуретики. При этом выделяется 2 принципиальных подхода для комбинаций: сочетание блокаторов РААС с диуретиками (диуретиксодержащие) или сочетание блокаторов РААС с антагонистами кальция (не диуретиксодержащие). Такое предпочтение обусловлено сведениями доказательной медицины, включая вопросы эффективности, переносимости, побочных эффектов и подтверждение в клинических исследованиях. В клинических рекомендациях по лечению АГ данные комбинации относятся к предпочтительным (уровень доказательности А). Ряд знаковых крупных РКИ подтвердил клиническую эффективность таких комбинаций. Исследование ACCOMPLISH показало, что комбинация ИАПФ/антагонист кальция (беназеприл/амлодипин) превосходила по снижению сердечно-сосудистых исходов комбинацию ИАПФ/диуретик (беназеприл/гидрохлоротиазид). В исследованиях ADVANCE и PROGRESS продемонстрировано значительное снижение смертности от всех причин при использовании комбинации периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо. Вместе с тем помимо ИАПФ в фиксированные комбинации включаются БРА в качестве блокатора РААС. БРА имеют значительно меньше побочных эффектов (например, меньшая частота кашля, ангионевротического отека) и, следовательно, лучший профиль переносимости и безопасности по сравнению с ИАПФ. Хотя прямые сравнения клинической эффективности БРА и ИАПФ ограничены, метаанализы не выявили различий в сердечно-сосудистых исходах. Поэтому фиксированные комбинации на основе БРА могут быть предпочтительнее. Таким образом, 4 фиксированные комбинации являются предпочтительными или приемлемыми в следующем порядке предпочтения (табл. 2) [21]:

- а) БРА/антагонист кальция (предпочтительно);
- б) ИАПФ/антагонист кальция (предпочтительно);
- в) БРА/диуретик (приемлемо);
- г) ИАПФ/диуретик (приемлемо).

Важной характеристикой компонентов фиксированных комбинаций являются фармакологические свойства и преимущества препаратов внутри каждого класса АГП. Наиболее значимое фармакологическое свойство заключается в большей продолжительности действия препарата, обеспечивающей гипотензивный эффект при однократном приеме, а также в фармакологической активности, проявляющейся большей степенью снижения АД и выраженным снижением

сердечно-сосудистых исходов. В классе антагонистов кальция выделяют наиболее предпочтительный для фиксированных комбинаций дигидропиридиновый препарат – амлодипин, важными фармакологическими свойствами которого являются: универсальное действие на кальциевые каналы, длительный период полувыведения, выраженный гипотензивный эффект – что доказано в клинических исследованиях. В классе диуретиков помимо тиазидного препарата гидрохлоротиазида некоторыми преимуществами обладает тиазидоподобный препарат индапамид, имеющий дополнительные вазодилатирующие свойства, длительный период полувыведения, лучшее влияние на исходы. В рекомендациях Международного общества по гипертензии применение тиазидоподобных диуретиков также нашло поддержку.

Практическое значение имеют результаты анализа гипотензивной эффективности разных по составу комбинаций субтерапевтических и терапевтических доз. Так, в результатах уже упоминавшегося метаанализа А. Salam и соавт. не выявили значимых различий по степени снижения САД между основными комбинациями блокаторов РААС/антагонист кальция и РААС/диуретик как при применении субтерапевтических дозировок компонентов (ΔСАД -10,3 и -10,1 мм рт. ст.), так и для терапевтических дозировок (ΔСАД -13,7 и -19,2 мм рт. ст. соответственно) [26].

В ряде крупных когортных исследований и еще 1 метаанализе оценивалась эффективность фиксированных комбинаций блокатор РААС/антагонист кальция и блокатор РААС/диуретик в сравнении со свободными комбинациями по влиянию на частоту развития главных сердечно-сосудистых исходов (МАСЕ – major adverse cardiac events) при длительном периоде наблюдения (более 2 лет) [27, 28]. Было выявлено достоверное снижение относительного риска главных сердечно-сосудистых исходов на фоне применения фиксированных комбинаций как для состава блокатор РААС/антагонист кальция, так и состава блокатор РААС/диуретик.

Заключение

Включение более раннего и широкого использования лекарственной терапии с фиксированными комбинациями АГП – это практическая и эффективная стратегия, которая имеет четкие клинические и общественные последствия, нацеленные на улучшение лечения и контроля гипертензии во всем мире.

Эта новая и ключевая стратегия, направленная на уменьшение бремени ССЗ на общественное здравоохранение, обусловлена возрастающей ролью фиксированных комбинаций в лечении АГ, в том числе на начальном этапе фармакотерапии. Она нашла отражение в современных международных руководствах по лечению АГ и поддержана Всемирной организацией здравоохранения.

Проведенный анализ и переосмысление результатов большого пула клинических исследований по оценке значимости фиксированных комбинаций для лечения АГ, включая крупные наблюдательные исследования, свидетельствует о широком применении их в реальном мире. Подтверждены преимущества фиксированных комбинаций АГП по лучшему контролю АД и большей приверженности пациентов их использованию – это важные предпосылки к улучшению отдаленных результатов и прогноза АГ. Расширение перечня генерических комбинированных препаратов создает дополнительные условия к их внедрению в клиническую практику благодаря удобству и экономической приемлемости.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

- Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31919-5
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317:165–82. DOI:10.1001/jama.2016.19043
- Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. *Lancet*. 2018;392(10159):1923–94. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32225-6
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation*. 2016;134:441–50. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218 [Kobalava ZHD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterialnaia gipertenziia u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(3):149–218 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. DOI:10.1097/HJH.0000000000001940
- Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334–57. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
- Wright JT Jr, Williamson JD, et al (SPRINT Research Group). A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16. DOI:10.1056/NEJMoa1511939
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8
- Staessen JA, Thijsq L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens*. 2004;22(4):847–57. DOI:10.1097/00004872-200404000-00029
- Sica DA. The valsartan antihypertensive long-term use evaluation trial: a study in contrasts. *Hypertension*. 2006;48:362–3. DOI:10.1161/01.HYP.0000236117.13311.0f
- Tajeu GS, Kent ST, Huang L, et al. Antihypertensive medication nonpersistence and low adherence for adults <65 years initiating treatment in 2007–2014. *Hypertension*. 2019;74(1):35–46. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12495
- Tajeu GS, Kent ST, Kronish IM, et al. Trends in antihypertensive medication discontinuation and low adherence among medicare beneficiaries initiating treatment from 2007 to 2012. *Hypertension*. 2016;68(3):565–75. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07720
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269–324. DOI:10.1161/HYP0000000000000066
- World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List 2019. Geneva: World Health Organization, 2019.
- Salam A, Kanukula R, Hariprasad E, et al. An application to include blood pressure lowering drug fixed dose combinations to the model list of essential medicines lists for the treatment of essential hypertension in adults. Geneva: World Health Organization, 2019.
- 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension – a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension. Joint Committee for Guideline Revision. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16(3):182–241. DOI:10.11909/j.jssn.1671-5411.2019.03.014
- Guidelines on the management of arterial hypertension and related comorbidities in Latin America. Task Force of the Latin American Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(8):1529–45. DOI:10.1097/HJH.0000000000001418
- Wald DS, Law M, Morris JK, 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):290–300. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.038
- Shina SK. Monotherapy versus combination therapy for the initial treatment of hypertension. *J Clin Prev Cardiol*. 2020;9(2):78–83. DOI:10.4103/JCPC/JCPC_27_20
- DiPette DJ, Skeete J, Ridley E, et al. Fixed-dose combination pharmacologic therapy to improve hypertension control worldwide: clinical perspective and policy implications. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):4–15. DOI:10.1111/jch.13426
- Tsioufisa K, Kreutz R, Sykarac G, et al. Impact of single-pill combination therapy on adherence, blood pressure control, and clinical outcomes: a rapid evidence assessment of recent literature. *J Hypertens*. 2020;38(6):1016–28. DOI:10.1097/HJH.0000000000002381
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124–31. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167

24. Mallat SG, Tanios BY, Itani HS, et al. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161285. DOI:10.1371/journal.pone.0161285
25. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to single-pill versus free-equivalent combination therapy in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;77(2):692-705. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781
26. Salam A, Kanukul R, Atkins E, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37(9):1768-74. DOI:10.1097/HJH.0000000000002096
27. Tung YC, Huang YC, Wu LS, et al. Medication compliance and clinical outcomes of fixed-dose combinations vs free combinations of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker in hypertension treatment. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(10):983-9. DOI:10.1111/jch.13035
28. Ho CT, Tung YC, Chou SH et al. Clinical outcomes in hypertensive patients treated with a single-pill fixed-dose combination of renin-angiotensin system inhibitor and thiazide diuretic. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20(12):1731-8. DOI:10.1111/jch.13413

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.06.2021



OMNIDOCTOR.RU