

Пациент с артериальной гипертензией и очень высоким риском развития осложнений: роль тройной фиксированной комбинации лекарственных препаратов

В.Н.Ларина^{✉1}, Д.А.Орлов¹, В.П.Сидорова²

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

²ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117485, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 29, корп. 2

✉larinav@mail.ru

В статье представлено клиническое наблюдение пациента среднего возраста с неконтролируемой артериальной гипертензией и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Коррекция терапии в виде добавления фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, блокатора медленных кальциевых каналов и диуретика в максимальных дозах способствовала снижению уровней офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического (ДАД) на 24 и 16% соответственно, САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД – на 16%, индекса времени САД на 17,1%, ДАД – на 37,4% и вариабельности САД и ДАД на 18 и 30% соответственно, а также улучшению приверженности лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, сердечно-сосудистый риск.

Для цитирования: Ларина В.Н., Орлов Д.А. Пациент с артериальной гипертензией и очень высоким риском развития осложнений: роль тройной фиксированной комбинации лекарственных препаратов. *CardioСоматика*. 2018; 9 (4): 17–25. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180075

A patient with arterial hypertension and a very high risk of complications: a role of a triple fixed drug combination

V.N.Larina^{✉1}, D.A.Orlov¹, V.P.Sidorova²

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;

²Diagnostic Center №1 of the Department of Health of Moscow. 117485, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 29, korp. 2

✉larinav@mail.ru

Abstract

The article presents a clinical observation of a middle-aged patient with uncontrolled arterial hypertension and a very high cardiovascular risk. Correction of therapy in the form of adding a fixed combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor, calcium antagonist and diuretic in maximum doses contributed to a decrease in the levels of office SBP and DBP by 24 and 16%, respectively, SBP and DBP according to daily monitoring of blood pressure – by 16%, SBP time index by 17.1%, DBP – by 37.4% and variability of SBP and DBP by 18 and 30%, respectively, as well as improved adherence to the treatment.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, cardiovascular risk.

For citation: Larina V.N., Orlov D.A. A patient with arterial hypertension and a very high risk of complications: a role of a triple fixed drug combination. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (4): 17–25. DOI: 10.26442/22217185.2018.4.180075

Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в амбулаторной практике как самая распространенная патология на сегодняшний день. Если в 2015 г. пациенты с повышенным уровнем артериального давления (АД) составляли 41%, в 2016 г. – 42%, то в 2017 г. – уже 42,9% [1, 2]. Помимо этого АГ сохраняется одним из модифицируемых факторов риска ССЗ и смертности [3].

Данные клинических рандомизированных и наблюдательных исследований, метаанализов, регистров и обычная клиническая практика свидетельствуют о недостаточной вторичной профилактике АГ, как на популяционном уровне, так и среди лиц, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4].

Современная стратегия лечения АГ определяется комплексным подходом, включающим коррекцию факторов риска и назначение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), поскольку показано, что на монотерапию отвечают лишь около 50% больных АГ 1–2-й степени.

Традиционно комбинированная фармакотерапия ассоциируется с формально увеличивающимся числом принимаемых лекарственных препаратов (ЛП) в сутки, что нередко вызывает негативную реакцию пациентов в виде снижения приверженности лечению как за счет обычной забывчивости и путаницы в приеме, так и из-за отрицательного отношения к излишнему, с их точки зрения, количеству ЛП. В связи с этим вполне обоснованным является применение фиксированных комбинаций при лечении АГ, поскольку факт их приема для достижения целевого АД и снижения жизнеугрожающих осложнений был доказан в ряде крупных проспективных контролируемых клинических исследований, таких как ALLHAT, SHEP, ASCOT, LIFE. Преимущества фиксированной комбинированной лекарственной терапии представлены на рис. 1.

Комбинацию из двух и более антигипертензивных препаратов рекомендовано назначать пациентам уже на этапе стартовой терапии и в первую очередь пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), субклиническим поражением органов-мише-

Рис. 1. Преимущества фиксированной комбинированной лекарственной терапии.

Польза	<ul style="list-style-type: none"> • Быстрое достижение целевого уровня АД • Выраженное снижение АД и увеличение ответа на терапию • Частота побочных явлений ниже за счет более низкой дозировки ЛП • Улучшение приверженности лечению, снижение стоимости лечения
Пациенты	<ul style="list-style-type: none"> • Большинство пациентов нуждаются в 2–3 препаратах для достижения целевого АД
Комбинации	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты должны иметь взаимодополняющий механизм действия • Снижение АД на комбинированной терапии выше, чем на монотерапии
Ограничения	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение возможности коррекции дозы ЛП

ней, имеющим метаболический синдром или сахарный диабет (СД) и ассоциированные клинические состояния [5, 6]. Рациональная комбинация антигипертензивных средств подразумевает использование препаратов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска нежелательных эффектов. При создании комбинированного препарата всегда необходимо учитывать два фактора, влияющих на успешность и целесообразность его применения в клинической практике. Во-первых, это клиническая обоснованность сочетанного приема лекарственных средств, входящих в данную комбинацию, во-вторых – фармакологическая обоснованность, а именно возможные лекарственные взаимодействия компонентов комбинированного препарата.

Согласно современным рекомендациям наиболее рациональными считаются комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина II, блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) дигидропиридинового ряда и диуретика [7] предпочтительно в одной таблетке, что, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, соответствует классу I, степени доказанности A [5]. При неэффективности двойной терапии рекомендовано назначить 3-й антигипертензивный ЛП.

Поскольку АГ представляет собой многофакторное заболевание, сочетание лекарственных средств с различным механизмом действия, дополняя друг друга, позволяет оптимально влиять на разные патогенетические механизмы, что не только обеспечивает снижение АД до целевого уровня, но и положительно влияет на метаболические процессы, органопротекцию и коррекцию модифицируемых факторов риска. Кроме того, рациональный подбор компонентов в одной таблетке направлен на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у пациентов с АГ и создает предпосылки для назначения препарата однократно в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению [8].

В качестве примера подбора оптимальной гипотензивной терапии АГ в виде фиксированной комбинации трех ЛП в амбулаторных условиях у пациента с очень высоким ССР может послужить представленное клиническое наблюдение.

Пациент В. 59 лет обратился к врачу-терапевту поликлиники с жалобами на повышение АД до 190/100 мм рт. ст., периодическую головную боль в затылочной области, ощущение тяжести в голове, которые беспокоят в течение последнего месяца. Принимает посто-

янно бисопролол 10 мг утром, эналаприл 20 мг 2 раза в день, амлодипин 5 мг вечером, глимеипирид 4 мг, метформин 1000 мг. Со слов пациента, на фоне указанной АГТ АД снизилось до 150/90 мм рт. ст., но после эмоционального стресса вновь повысилось. Из анамнеза заболевания известно, что у пациента повышается АД в течение 15 лет без клинических проявлений. СД 2-го типа с 2015 г., инфаркт миокарда от 2014 г., пупочная грыжа, правосторонний коксартроз, базалиома (со слов пациента), диагностированная 4 года назад. В связи с базалиомой пациент был направлен онкологом на оперативное вмешательство, но из-за семейных обстоятельств не завершил лечение. Пациент не курит с 2008 г., работает в вахтовом режиме (3/3 нед) охранником в церкви, употребляет алкоголь не менее 10 стандартных доз алкоголя в неделю. Ведет малоактивный образ жизни в связи с ограничением движения в правом тазобедренном суставе из-за коксартроза. Семейный анамнез: у матери отмечалось повышение АД, у отца наличия ССЗ не помнит.

При осмотре состояние удовлетворительное, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Рост 186 см, масса тела 140 кг, индекс массы тела 40,5 кг/м², окружность талии 130 см, окружность бедер 120,5 см. Локальный статус: на лбу с левой стороны образование 4×3 см с изъязвлением в центре. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пастозность нижней трети голеней. В легких перкуторно ясный легочный звук, при аускультации жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Область сердца не изменена. Ритм правильный, пульс удовлетворительного наполнения, частота сердечных сокращений (ЧСС) 80 уд/мин. Границы сердечной тупости не расширены, тоны сердца приглушены, АД сидя после 5 мин отдыха в спокойной обстановке 185/102 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

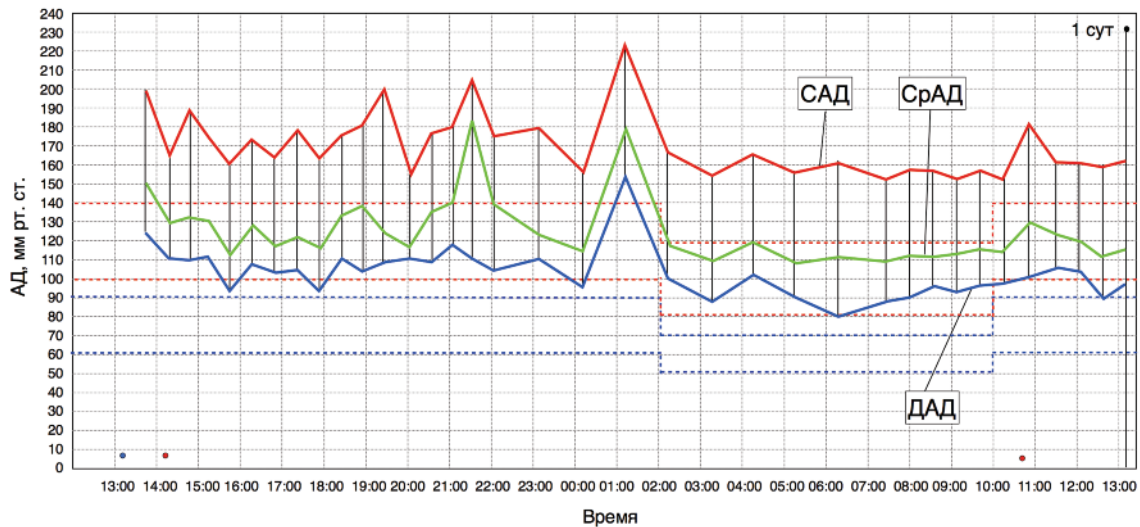
Согласно опроснику 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) [9] у пациента была выявлена средняя степень приверженности лечению (6 баллов).

Клинический анализ крови без особенностей, гликозилированный гемоглобин (HbA_{1c}) 8,9%.

Биохимический анализ крови: креатинин 70,4 мкмоль/л, мочевины 5,07 ммоль/л, общий холестерин 5,81 ммоль/л, мочевая кислота 344,4 мкмоль/л, глюкоза 8,36 ммоль/л, С-реактивный белок 2,98 мг/л, липопротеиды низкой плотности 3,25 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,61 ммоль/л, триглицериды 2,08 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 29 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 31,7 ед/л.

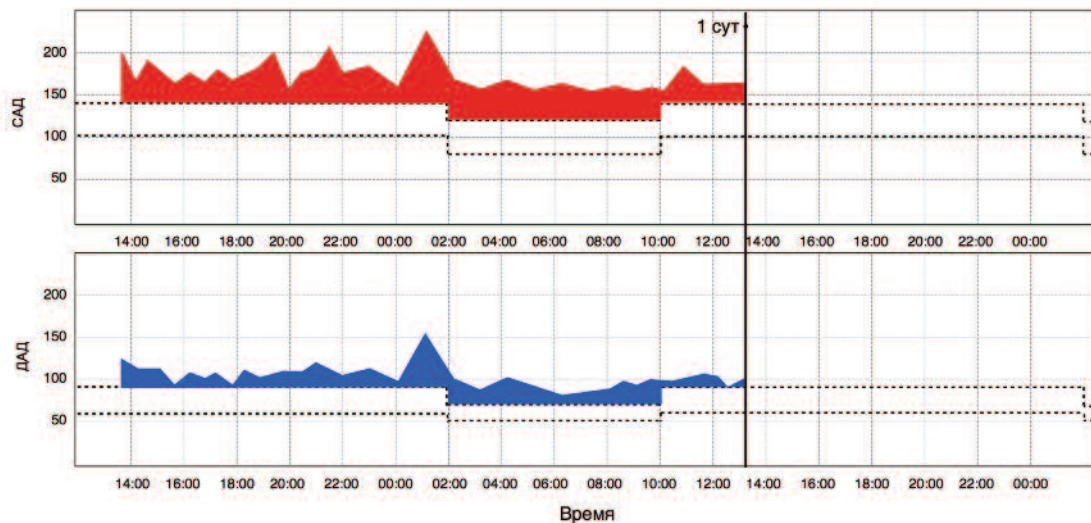
Эхокардиограмма: дилатация (до 5,8 см) и объемная перегрузка левого предсердия, полость левого желудочка (ЛЖ) расширена: конечный диастолический размер 6,2 см; конечный систолический размер 4,5 см. Эксцентрическая гипертрофия и дилатация ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ 0,41; индекс массы миокарда ЛЖ 181 г/м², фракция выброса ЛЖ по Симпсону 51%. Сегментарно гипокинез нижнего сегмента на апикальном, среднем и базальном уровне, нижнеперегородочного сегмента – на среднем и базальном уровне, бокового сегмента – на среднем и базальном уровне, диастолическая функция ЛЖ нарушена по 1-му типу, признаки незначительной легочной гипертензии. Признаки недостаточности трикуспидального клапана 1-й степени.

Рис. 2. График, изображающий динамику АД в течение 1 сут до лечения у пациента В.



Примечание. СрАД – среднее АД.

Рис. 3. График, изображающий индекс времени САД и ДАД в течение 1 сут до лечения пациента В.



Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили на аппарате МЕДИКОМ МД-01 (Россия): в дневные часы – каждые 30 мин, в ночные – каждый час. Согласно данным СМАД у пациента выявлено повышение суточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), дневного САД и ДАД, ночного САД и ДАД. Обращает на себя внимание, что за весь период измерения у пациента были высокие показатели АД. Степень ночного снижения САД составила 10,2% (диппер), ДАД – 14% (диппер); рис. 2.

Суточный индекс времени (нагрузка давлением) САД и ДАД составил 100 и 99,9% соответственно (рис. 3).

Учитывая жалобы пациента, анамнез, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, был поставлен диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, 2-я степень АГ. Ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз. Дислипидемия. Гипертрофия ЛЖ. СД 2-го типа, 4-й риск ССО (очень высокий).

С учетом тяжести основного заболевания с очень высоким риском развития сердечно-сосудистого события или летального исхода у пациента и неэффек-

тивности указанной комбинированной АГТ отменены эналаприл и амлодипин, дополнительно назначен комбинированный препарат амлодипин/индапамид/периндоприл в дозе 10/2,5/10 мг. Назначен розувастатин в дозе 5 мг 1 раз в день вечером. Помимо этого даны немедикаментозные рекомендации: снижение употребления поваренной соли до 5 г/сут, уменьшение употребления алкоголя до 2 стандартных доз в сутки, коррекция избыточной массы тела, самостоятельный контроль АД утром и вечером дома. Рекомендована консультация эндокринолога по месту жительства для коррекции терапии СД.

При повторных осмотрах через 1 нед и 1 мес состояние пациента удовлетворительное, жалоб активно не предъявлял, АД снизилось до 140/80 мм рт. ст., ЧСС в пределах 75–80 уд/мин. Эффект терапии расценен как хороший, было рекомендовано продолжить лечение.

Через 3 мес пациент отмечает значительное улучшение самочувствия. Жалоб не предъявляет. АД сидя после 5 мин отдыха 140/85 мм рт. ст., ЧСС 81 уд/мин. Согласно опроснику MMAS-8 у пациента выявлена высокая степень приверженности терапии (8 баллов).

Рис. 4. График, изображающий динамику АД в течение 1 сут после лечения у пациента В.

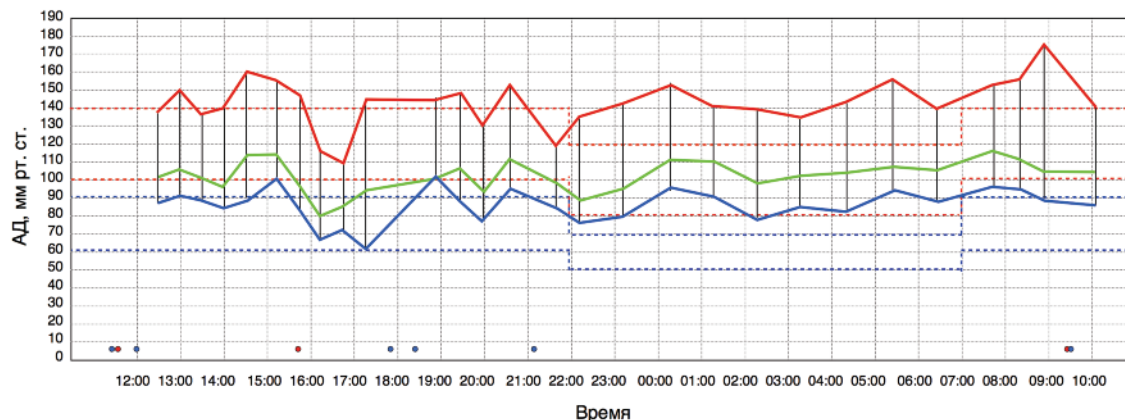
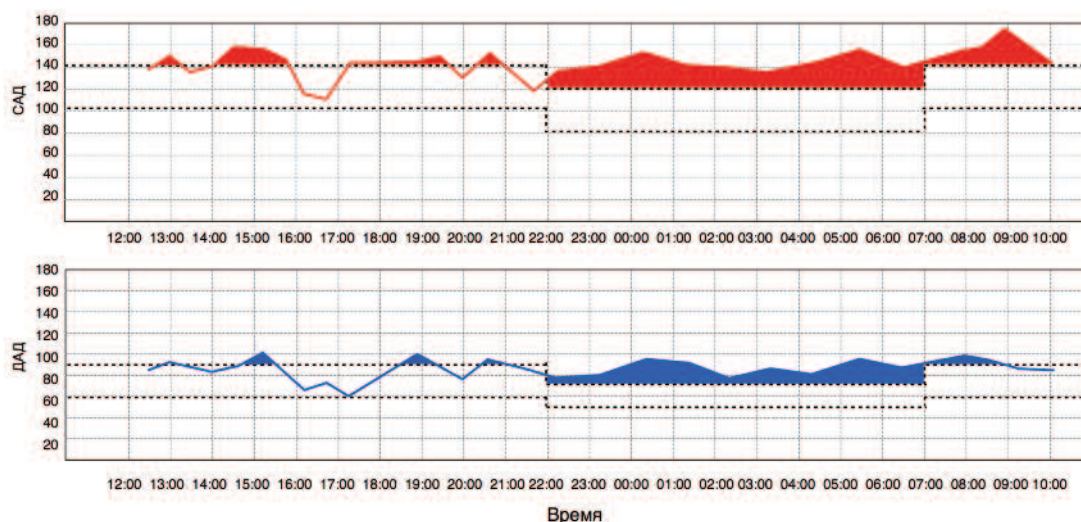


Рис. 5. График, изображающий индекс времени САД и ДАД в течение 1 сут после лечения пациента В.



Данные лабораторного исследования до и спустя 3 мес лечения тройной фиксированной комбинацией у пациента В. представлены в табл. 1.

Согласно данным повторного СМАД отмечены снижение суточного САД и ДАД, дневного САД и ДАД, незначительное снижение ночного САД и ДАД. Степень ночного снижения САД составила 0,7% (нон-диппер), ДАД – 1,2% (нон-диппер); рис. 4.

Суточный индекс времени САД и ДАД составил 82,9 и 62,5% соответственно (рис. 5).

Данные СМАД до и спустя 3 мес лечения тройной фиксированной комбинацией ЛП у пациента В. представлены в табл. 2.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении на приеме у терапевта поликлиники находился мужчина 59 лет, с неконтролируемой АГ, гипертонической болезнью III стадии, ожирением, отягощенной наследственностью по АГ и очень высоким ССР. Кроме того, у пациента имелся СД, в связи с чем он принимал глиме-пирид и метформин. При обследовании выявлены дополнительные признаки очень высокого риска – дислипидемия, гипертрофия миокарда ЛЖ. На момент первичного осмотра пациент уже получал комбинированную АГТ, включающую ИАПФ, БМКК и диуретик, однако согласно данным физикального осмотра и СМАД терапия не была эффективной:

средние значения АД за сутки и нагрузка давлением превышали норму, не было зарегистрировано достаточного снижения АД в ночное время. Именно эти обстоятельства и наличие очень высокого ССР заставили провести коррекцию терапии в виде добавления фиксированной комбинации ИАПФ, БМКК и диуретика в максимальных дозах.

Назначение конкретного гипотензивного ЛП базируется, как правило, на клиническом опыте врача и рекомендациях по выбору препарата с учетом сопутствующих заболеваний, его хорошей переносимости и метаболической безопасности. Препаратами первого выбора в лечении больных АГ с сопутствующими ассоциируемыми клиническими состояниями являются средства, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, поскольку они обладают наиболее благоприятным метаболическим эффектом, улучшают функцию эндотелия, способствуют обратному ремоделированию органов-мишеней.

На сегодняшний день работу врача-терапевта или врача общей практики невозможно представить без назначения ИАПФ больным АГ, которые составляют основную массу пациентов.

Разработки ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II проходили параллельно благодаря открытию в 1965 г. S.Ferreira брадикининпотенцирующего пептида в составе яда южноамериканской змеи

Таблица 1. Данные лабораторного исследования до и спустя 3 мес лечения тройной фиксированной комбинацией у пациента В.

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Норма
HbA _{1c} , %	8,9	7,2	<5,7
Креатинин, мкмоль/л	70,4	84	44–115
Мочевина, ммоль/л	5,07	5,5	2,5–8,3
Холестерин, ммоль/л	5,81	3,94	<5,2
Глюкоза, ммоль/л	8,36	6,23	3,3–5,5
АЛТ, ед/л	29	32,2	<45
АСТ, ед/л	31,7	34,3	<40

Bothrops jararaca [10]. Позже Н. Yang и соавт. показали, что фермент кининаза идентичен АПФ, и в результате дальнейших исследований был синтезирован первый брадикининпотенцирующий пептид – тепротид (*teprotid*). Этот препарат не применялся в клинической практике, поскольку имел парентеральную форму введения, быстро разрушался протеолитическими ферментами и обладал токсическим эффектом.

В 1978 г. в «*New England Journal of Medicine*» опубликованы первые результаты по применению каптоприла у больных АГ, что положило начало широкому использованию ЛП этой группы [11].

Уникальность ИАПФ заключается в оказании двойного терапевтического эффекта: ослабление агрессивного действия ангиотензина II (прессорное звено) и усиление защитного действия вазодилатирующего пептида брадикинина (депрессорное звено), который подавляет агрегацию тромбоцитов и циркуляцию ингибитора активатора плазминогена, способствует высвобождению простациклинов, оксида азота и эндотелийзависимого гиперполяризующего фактора. Кроме того, брадикинин обладает кардиопротективным действием: ограничивает зону инфаркта, уменьшает риск возникновения нарушений ритма, индуцированных ишемией [12, 13].

Многие исследования показали, что ИАПФ, блокируя ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, уменьшают капиллярное давление в гломерулах почек за счет дилатации эфферентных артерий, уменьшают уровень альбуминурии, замедляют прогрессирование хронической болезни почек и уменьшают риск развития ССЗ. Благодаря результатам крупных клинических исследований и метаанализов полагают, что ренопротективный эффект ИАПФ при диабетической нефропатии – самый высокий по сравнению с другими препаратами. Это объясняется негемодинамическими антипротеинурическими эффектами ИАПФ, а именно: усилением селективности гломерулярного барьера, компенсаторным ростом резидуальных нефронов и замедлением интерстициального воспаления и фиброза (возможное участие горалатида) [14].

Систематический анализ The Cochrane Renal Group's Specialised Register включал рандомизированные исследования, которые сравнивали антигипертензивные препараты с плацебо или другими препаратами у пациентов с СД, АГ или без нее и без заболеваний почек (критерий включения – уровень экскреции альбумина менее 30 мг/дл; участвовали 61 264 пациента из 26 исследований). ИАПФ статистически значительно уменьшали риск возникновения новых случаев микроальбуминурии и смертность по сравнению с плацебо. Было показано, что ИАПФ предотвращают появление новых случаев диабетической нефропатии и летального исхода у пациентов с СД и нор-

Таблица 2. Данные СМАД до и спустя 3 мес лечения тройной фиксированной комбинацией у пациента В.

Показатель	Исходно	Через 3 мес
Суточное САД, мм рт. ст.	171	143
Суточное ДАД, мм рт. ст.	103	86
Суточное СрАД, мм рт. ст.	125	102
Суточное ПАД, мм рт. ст.	68	57
Суточное максимальное САД, мм рт. ст.	224	175
Суточное максимальное ДАД, мм рт. ст.	115	101
Суточное минимальное САД, мм рт. ст.	153	109
Суточное минимальное ДАД, мм рт. ст.	80	61
Суточная вариабельность САД, мм рт. ст.	17	14
Суточная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	13	9
Дневная вариабельность САД, мм рт. ст.	17	16
Дневная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12	11
Ночная вариабельность САД, мм рт. ст.	5	7
Ночная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	7	7
Среднедневное САД, мм рт. ст.	176	143
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	107	86
Среднечасовое САД, мм рт. ст.	158	142
Среднечасовое ДАД, мм рт. ст.	92	85
СНС САД, %	10,2	0,7
СНС ДАД, %	14	1,2
Индекс времени САД, %	100	82,9
Индекс времени ДАД, %	99,9	62,5

Примечание. ПАД – пульсовое артериальное давление, СНС – степень ночного снижения.

моальбуминурией (6 исследований, 11 350 участников) и, следовательно, являются препаратами первого выбора в этой популяции пациентов [15].

Среди множества ИАПФ следует выделить длительно действующий и липофильный препарат периндоприл, обладающий высоким сродством к АПФ в тканях и сосудах. В ряде крупных исследований, таких как PROGRESS (2001 г.), EUROPA (2003 г.), ASCOT-BPLA (2005 г.), PREAMI (2006 г.), и при дальнейшем комбинированном анализе были доказаны высокий антигипертензивный, органопротективный, особенно ангиопротективный эффект данного препарата [16–19]. Периндоприл, применяемый в качестве монотерапии или в сочетании с индапамидом, улучшает клиническое состояние, качество жизни и увеличивает продолжительность жизни пациентов с разными ССЗ (АГ, СД, хроническая сердечная недостаточность, стабильная стенокардия, после перенесенного инфаркта миокарда и инсульта).

БМКК дигидропиридинового ряда амлодипин благодаря выраженному гипотензивному эффекту (период полувыведения более 45 ч), нефропротективному действию, благоприятному влиянию на липидный профиль доказал влияние на снижение риска развития инфаркта миокарда, инсультов и смертности. Плейотропный эффект амлодипина, в первую очередь антиатерогенный (уменьшение воспаления, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоза эндотелиальных клеток), который связан с высокой липофильностью, вносит дополнительный вклад в положительные свойства этого препарата. Метаанализ 10 исследований с участием 4294 больных АГ при медиане наблюдения 60 дней показал, что применение амлодипина способствует плавному снижению АД в течение 24 ч (показатель равномерности гипотензивного эффек-

та для САД составил 1,33, для ДАД – 1,09, при оптимальной равномерности гипотензивного действия в пределах 1,2–1,5) [20].

Диуретики являются наиболее активным компонентом комбинированной фармакотерапии, что обусловлено многими факторами. К диуретикам (тиазидным и тиазидоподобным) чувствительны все категории пациентов с АГ, они наиболее эффективные и дешевые препараты для ее лечения. Диуретики применяются при лечении АГ значительно дольше (с конца 1950-х годов), чем другие антигипертензивные препараты, усиливают действие других гипотензивных средств, с которыми используются в комбинации, а однократный прием в сутки, безусловно, улучшает приверженность лечению [21].

Фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина в полной мере реализует принципы, лежащие в основе современной терапии АГ. Помимо этого периндоприл, амлодипин и индапамид являются наиболее часто назначаемыми ЛП как отдельно, так и в виде комбинаций, что подтверждает их хорошую эффективность и переносимость [22] и послужило основанием для выбора именно этой комбинации при коррекции терапии. Каждый из компонентов указанной комбинации имеет доказательную базу, а ее антигипертензивная эффективность подтверждена в крупных международных контролируемых клинических исследованиях, где на фоне тройной фиксированной комбинации были достигнуты целевые значения АД в группе пациентов с высоким риском ССО [6, 23, 24].

Недавно опубликованные результаты 4-месячного двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования с участием 454 пациентов с АГ показали превосходство тройной фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина/индапамида над двойной фиксированной комбинацией периндоприла/амлодипина в контроле уровня АД в 80% случаев, что подтвердилось данными самоконтроля АД и СМАД [25]. Аналогичные данные были представлены в субанализе исследования ADVANCE с участием 11 140 пациентов с АГ и СД 2-го типа. В одной группе пациенты получали фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида, в другой – к этой комбинации был добавлен амлодипин. В результате исследования значительно снизились общая смертность и число макрососудистых событий в группе пациентов, получавших БМКК дополнительно к фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (на 28 и 12% по сравнению с 5 и 6% в группе без добавления БМКК соответственно) [26].

Научно-практическая программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, организованная с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина у 1599 пациентов с АГ в рутинной клинической практике Российской Федерации, показала хорошую переносимость препарата, достижение целевого офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у 87%, амбулаторного АД (менее 135/85 мм рт. ст.) – у 68,1% пациентов к 3-му месяцу наблюдения, повышение приверженности лечению ($p < 0,001$), метаболическую нейтральность, улучшение функции почек и отсутствие негативного влияния на уровень электролитов в сыворотке крови [27]. Полученные результаты подтвердили возможность использования данной фиксированной комбинации с целью быстрого достижения целевого АД у большинства

пациентов, что обусловлено ее хорошими переносимостью и безопасностью.

В исследовании PIANIST с участием 4731 пациента с высоким и очень высоким риском ССО данная комбинация ЛП позволила снизить АД на 28,3/13,8 мм рт. ст., что считается критерием эффективности АГТ, а 72% больных смогли достигнуть целевых значений АД и была подтверждена метаболическая нейтральность этого сочетания [23].

Соблюдение рекомендаций врача по лечению АГ зависит от многих обстоятельств: пола и возраста, психологических особенностей и уровня образования пациента, длительности заболевания, хорошей переносимости, количества и кратности приема ЛП в течение 1 сут. Данная комбинация ЛП полностью удовлетворяет этим требованиям, в связи с чем была рекомендована пациенту.

Коррекция терапии в виде добавления фиксированной комбинации ИАПФ, БМКК и диуретика в максимальных дозах способствовала снижению уровней офисного САД и ДАД на 24 и 16% соответственно, САД и ДАД по данным СМАД – на 16%, индекса времени САД (гипертензивная нагрузка) – на 17,1%, ДАД – на 37,4% и вариабельности САД и ДАД – на 18 и 30% соответственно, которые являются прогностически неблагоприятными признаками развития сердечно-сосудистых событий. Индекс времени отражает процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.) за соответствующий временной период, и у здоровых лиц не должен превышать 10–25%. Вариабельность АД – это показатель колебания АД, превышающий физиологическую норму и ассоциированный с развитием и прогрессированием не только поражения органов-мишеней, но и угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий [28, 29]. В основе повышенной вариабельности АД лежат ригидность артерий и снижение эластичности стенки сосудов, что приводит к уменьшению сглаживания пульсовой волны и развитию атерогенеза [30].

Одной из причин эффективного лечения АГ является приверженность лечению пациентов, которая рассматривается в качестве одной из важнейших составляющих успешного контроля АД. В этом случае комбинация двух или более антигипертензивных препаратов, объединенных в одной таблетке, имеет преимущества перед свободными комбинациями. В Рекомендациях 2018 г. Европейского общества по АГ повышены класс и уровень доказанности инициации терапии с двойной фиксированной комбинацией (стратегия одной таблетки) до IB [5]. Поскольку есть данные, свидетельствующие о низкой приверженности АГТ мужчин в возрасте 20–59 лет [31], упомянутая тройная фиксированная комбинация может рассматриваться в качестве препарата выбора у этой категории пациентов.

Таким образом, фиксированную комбинацию ИАПФ, БМКК и диуретика возможно рассматривать в качестве оптимального препарата для лечения АГ у больных с очень высоким риском ССО. Данный ЛП позволяет эффективно контролировать уровень АД как в дневные, так и в ночные часы, а его дополнительным преимуществом является удобство применения (однократно в сутки), что является особенно актуальным для улучшения приверженности пациента лечению.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. Чазова ИЕ., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (9): 4–7. / Chazova I.E. Arterial'naya gipertoniiia v svete sovremennykh rekomendatsii. *Therapeutic Archive*. 2018; 90 (9): 4–7. [in Russian]
3. Forouzanfar M, Liu P, Roth G 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.
4. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW et al. The behalf of the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators How Many Measurements Are Needed to Estimate Blood Pressure Variability Without Loss of Prognostic Information? *Am J Hypertens* 2014; 27 (1): 46–55.
5. Mancia G, Fagard R et al. ESH/ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Press* 2014; 23: 3–16.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104.
7. Pall D, Szanto L, Szabo 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.
8. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е., Гусева Т.Ф. Современные представления о выборе фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов: фокус на эффективность и прогноз. *Лечебное дело*. 2018; 2: 39–48. / Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E., Guseva T.F. Sovremennye predstavleniia o vybere fiksirovannykh kombinatsii antigipertenzivnykh preparatov: fokus na effektivnost' i prognoz. *Lechebnoe delo*. 2018; 2: 39–48. [in Russian]
9. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Harry J, Ward. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10 (5): 348–54.
10. Ferreira SA, bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops jararaca. *Br J Pharmacol* 1965; 24: 163–9.
11. Gavras H, Brunner HR, Turini GA et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med* 1978; 298 (18): 991–5.
12. Yang L, Zhang J, Li N et al. Bradykinin receptor in immune-mediated renal tubular injury in trichloroethylene-sensitized mice: Impact on NF- κ B signaling pathway. *J Immunotoxicol* 2018; 15 (1): 126–36.
13. Yousif M, Benter I, Diz D, Chappell M. Angiotensin-(1-7)-dependent vasorelaxation of the renal artery exhibits unique angiotensin and bradykinin receptor selectivity. *Peptides* 2017; 90: 10–6.
14. Gouni-Berthold Hanssen R, Ravarani L, Berthold H. Management of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Diabetes Mellitus. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (31): 4573–82.
15. Jicheng L, Jicheng L, Perkovic V, Foote CV. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004136.
16. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358 (9287): 1033–41.
17. Fox K, Henderson J, Bertrand M et al. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362 (9386): 782–8.
18. Dablog B, Sever P, Poulter N et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.
19. Ferrari R. Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166 (6): 659–66.
20. Parati G, Dolan E, Schumacher H. Impact of antihypertensive combination and monotherapies on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring database. *J Hypertens* 2014; 32 (6): 1326–33.
21. Musini V, Nazer M, Bassett K, Wright J. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 29; (5).
22. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–18. [in Russian]
23. Ábrahám G, Dézsi C. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther* 2017; 34 (7): 1753–63.
24. Tóth K. PLANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PLANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14 (2): 137–45.
25. Mourad J, Amodio C, de Champvallans M et al. Blood pressure-lowering efficacy and safety of perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination in patients with uncontrolled essential hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Hypertens* 2017; 35 (7): 1481–95. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001359
26. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension* 2014; 63: 259–64.
27. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации аmlодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018; 58 (9): 21–30. / Kobalava Zh.D., Troitskaia E.A., Tolkacheva V.V. Kombinirovannaya terapiia arterial'noi gipertonii s ispol'zovaniem trekhkomponentnoi fiksirovannoi kombinatsii amlodipina, indapamida i perindopрила аргинина в klinicheskoi praktike: organizatsiia i osnovnye rezul'taty programmy DOKAZATEL'STVO. *Kardiologiya*. 2018; 58 (9): 21–30. [in Russian]
28. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (6): 810–8. / Gorbunov V.M. Sovremennye predstavleniia o variabel'nosti arterial'nogo davleniia. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2012; 8 (6): 810–8. [in Russian]

29. Феськова АА, Кравченко АЯ. Особенности клинического течения гипертонической болезни на фоне субклинической гипопункции щитовидной железы. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2015; 14 (3): 473–6. / Fes'kova AA, Kravchenko AIa. Osobennosti klinicheskogo techeniia gipertonicheskoi bolezni na fone subklinicheskoi gipofunktsii shchitovidnoi zhelezy. Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh. 2015; 14 (3): 473–6. [in Russian]
30. Кравченко АЯ, Черных АА, Будневский АВ. Вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2016; 15 (S): 100. / Kravchenko AIa, Chernykh AA, Budnevskii AV. Variabel'nost' arterial'nogo davleniia u bol'nykh arterial'noi gipertenziei i izbytochnoi massoi tela. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2016; 15 (S): 100. [in Russian]
31. Lalić J, Radovanović R, Mitić B. et al. Medication Adherence in Outpatients with Arterial Hypertension. Sci J Fac Med Niš 2013; 30: 209–18.

Сведения об авторах

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru

Орлов Денис Александрович – аспирант каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Сидорова Вера Петровна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ДКЦ №1