

## КОМБИНИРОВАННАЯ АНГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ: ТРОЙНАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АНГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Остроумова О.Д.<sup>1,2</sup>, Викентьев В.В.<sup>1</sup>, Гусева Т.Ф.<sup>1</sup>

В статье представлены современные представления о месте комбинированной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии. Показаны преимущества фиксированных комбинаций. Приведены рациональные комбинации трех антигипертензивных препаратов. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о повышении эффективности антигипертензивной терапии при присоединении третьего антигипертензивного лекарственного средства. Рассмотрены антигипертензивная эффективность, безопасность и клинические ситуации назначения комбинации периндоприла/индапамида/амлодипина

Российский кардиологический журнал 2017, 2 (142): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-92-99>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, периндоприл, амлодипин, индапамид.

<sup>1</sup>МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва; <sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия.

Остроумова О.Д.\* — профессор, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Викентьев В.В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней, Гусева Т.Ф. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ostroumova.olga@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, БРА — блокатор рецепто-

ров к ангиотензину II, ГХТЗ — гидрохлортиазид, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РОСА — Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления, ФК — фиксированные комбинации, КОНСТАНТА — Комбинированная терапия артериальной гипертензии ПрестанСом — основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей терапией, ЭКСТРА-2 — Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики), ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension ADVANCE — the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation trial, ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ASCOT-BPLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm, CAMELOT — Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, EUROPA — European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease, HOT — the Hypertension Optimal Treatment, HWET — The Hypertension in the Very Elderly Trial, OPTIMAX II — OPTIMiser le tAuX de normalization tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention, PAINTE — Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Nonintervention Trial, PATS — Post-stroke Antihypertensive Treatment Study PIANIST — Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in High Risk Hypertensive Patients, PRAISE — Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation study, PREVENT — Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial, PROGRESS — Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study, TOMHS — Treatment of Mild Hypertension Study, VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

Рукопись получена 05.01.2017

Рецензия получена 09.01.2017

Принята к публикации 16.01.2017

## COMBINATION ANTIHYPERTENSION THERAPY: TRIPLE FIXED COMBINATION OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Ostroumova O. D.<sup>1,2</sup>, Vikentiev V. V.<sup>1</sup>, Guseva T. F.<sup>1</sup>

The article presents modern view on the role of combination antihypertension therapy in treatment of arterial hypertension. The benefits of fixed combinations are shown, rational combinations described for three antihypertensive medications. The results of investigations provided witnessing the increase of efficacy of antihypertension therapy with addition of a third drug. The antihypertension efficacy is studied, as safety, and clinical situations on prescription of perindopril/indapamide/amlodipine combination.

Russ J Cardiol 2017, 2 (142): 92–99

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-92-99>

**Key words:** arterial hypertension, combination antihypertension therapy, fixed combinations, perindopril, amlodipine, indapamide.

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (MSUMD), Moscow; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Согласно современным представлениям, основной задачей антигипертензивной терапии является не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и улучшение прогноза — снижение смертности и защита органов-мишеней (сердца, мозга, почек) [1]. Как показали крупные клинические исследования, для решения данной задачи большинству пациентов с арте-

риальной гипертензией (АГ) требовалось применение комбинации из двух и более препаратов [2]. В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия стала основным направлением в терапии АГ. При этом, приоритет отдается применению фиксированных комбинаций (ФК), содержащих в одной таблетке два (или более) антигипертензивных препарата (АГП) [1].

Комбинированная терапия имеет много преимуществ: усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД; уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет меньших доз комбинируемых АГП, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов; обеспечение наиболее эффективной органопротекции и уменьшение риска и числа сердечно-сосудистых осложнений [3-5]. Однако необходимо помнить, что комбинированная терапия — это прием как минимум 2 лекарственных препаратов, кратность назначения которых может быть различной. Следовательно, применение препаратов в виде комбинированной терапии должно отвечать следующим условиям: они должны иметь взаимодополняющее действие; должно достигаться улучшение результата при их совместном применении; препараты должны иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели, что особенно важно для фиксированных комбинаций. Комбинации АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [6]. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП.

Согласно рекомендациям по лечению АГ, предпочтение должно отдаваться ФК АГП, содержащим 2 (и более) препарата в одной таблетке [1]. Отказаться от назначения ФК АГП можно только при абсолютной невозможности ее использования, так как ФК АГП [1]:

- всегда будет рациональной;
- является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД;
- обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;
- позволяет сократить количество принимаемых таблеток, что существенно повышает приверженность пациентов лечению.

Вопрос комбинирования 3-х препаратов и более еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных контролируемых клинических исследований, изучавших тройную ФК АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в том числе у больных с рефрактерной АГ, только с помощью 3-х и более компонентной АГТ можно достичь целевого уровня АД [1, 5]. К рекомендуемым комбинациям трех АГП относятся: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) + дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) +  $\beta$ -блокатор; блокатор рецепторов к ангиотензину II (БРА) + дигидропиридиновый АК +  $\beta$ -блокатор; иАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик;

иАПФ + диуретик +  $\beta$ -блокатор; БРА + диуретик +  $\beta$ -блокатор; дигидропиридиновый АК + диуретик +  $\beta$ -блокатор [1]. Необходимо отметить, что впервые рациональные комбинации из трех АГП были прописаны в 2008г в третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [7]. А в 2009г, то есть на год позже, они появились в соответствующем документе Европейского общества по АГ [8]. В этом документе говорится, что “не менее чем у 15-20% пациентов с АГ контроль АД не может быть достигнут комбинацией 2-х препаратов” [8]. Другими словами, не менее 15-20% больных АГ нуждаются в назначении 3 и более АГП. В случае необходимости назначения трех препаратов наиболее рациональной является комбинация блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, иАПФ), АК и диуретика [8].

Даже если мы обратимся к данным клинических исследований, а не реальной практики, то обнаружим, что для достижения контроля систолического АД менее 140 мм рт.ст. большинству из пациентов потребовалось назначение 3 и более АГП [9-12]. Следует подчеркнуть, что при наличии сопутствующей патологии (например, заболевания почек, сахарного диабета) потребность в количестве АГП возрастает.

Потому представляет интерес исследование ACCOMPLISH, в котором приняли участие более 11 тысяч больных. В этом исследовании сравнивали эффективность и безопасность лечения двумя фиксированными комбинациями: блокатора РААС и диуретика гидрохлортиазида (ГХТЗ) с комбинацией блокатора РААС и АК амлодипина [12]. Исследование ACCOMPLISH стало первым проспективным рандомизированным исследованием с изучением жестких конечных точек, изучившим эффективность двух фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Исследуемая популяция состояла из пациентов с АГ высокого сердечно-сосудистого риска  $\geq 60$  лет и систолическим АД  $\geq 160$  мм рт.ст., либо получающих антигипертензивную терапию, с признаками поражения сердечно-сосудистой системы или почек или других органов-мишеней. Также участвовали пациенты в возрасте от 55 до 59 лет при систолическом АД  $\geq 160$  мм рт.ст. и наличии двух и более признаков поражения сердечно-сосудистой системы или почек или других органов-мишеней. В исследование включено примерно поровну мужчин и женщин (около 60% — мужчины, 40% — женщины),  $\frac{2}{3}$  больных были в возрасте 65 лет и старше. Обращает на себя внимание тот факт, что около 60% пациентов, включенных в исследование, страдали сахарным диабетом, 50% имели ожирение, у 23% был инфаркт миокарда в анамнезе, у 13% — инсульт и около 36% пациентов, включенных в исследование, перенесли ранее процедуру реваскуляризации коронарных артерий. Исходное АД составило 145/80 мм рт.ст. и боль-

шинство пациентов (97%) уже получали антигипертензивную терапию, а 75% пациентов получали терапию свободными комбинациями 2 и более препаратов. Следовательно, состав участников исследования ACCOMPLISH соответствовал реальной клинической практике, в том числе и российской. Пациенты наблюдались в течение 6 месяцев от начала исследования и далее с промежутками в полгода в течение 3–5 лет.

По завершению исследования ACCOMPLISH был отмечен отличный контроль АД при применении обеих фиксированных комбинаций препаратов с численным преимуществом в группе блокатор РААС/амлодипин: 75% пациентов достигли целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст. по сравнению с 72% в группе блокатор РААС/диуретик ГХТЗ [12]. Среднее АД после завершения титрования доз препаратов составило 131,6/73,3 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/амлодипин и 132,5/74,4 мм рт.ст. в группе блокатор РААС/диуретик ГХТЗ. Однако почти не замеченным остался тот факт, что уже через год после начала наблюдения 32,3% (то есть практически каждый третий) пациентов в обеих группах сравнения получали дополнительные антигипертензивные препараты (бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, клонидин и петлевые диуретики) в дополнение к исследуемой терапии [12].

Еще одно исследование, которое имеет важное значение для оценки необходимости тройной комбинации АГП, — это российское наблюдательное исследование ЭКСТРА-2 [13]. Всего в исследовании приняли участие 2824 пациента с АГ в возрасте 24–84 лет (средний возраст составил  $55,7 \pm 10,1$  лет). На момент назначения им ФК блокатора РААС и амлодипина уровень АД у них был 160/100 мм рт.ст. и более, а средний уровень АД составлял  $167,5 \pm 16,2/100,1 \pm 9,2$  мм рт.ст.

Представленные результаты антигипертензивного эффекта ФК блокатор РААС/амлодипин впечатляют: у пациентов с исходной 1-й степенью повышения АД через 12 недель лечения оно снизилось на  $25,3/15,9$  мм рт.ст., у больных с исходным уровнем повышения АД, соответствующим 2-й степени АГ, среднее снижение АД составило  $36,8/19,2$  мм рт.ст., с исходно 3-й степенью (180/110 мм рт.ст. и выше) —  $55,9/23,9$  мм рт.ст.

Однако, необходимо обратить внимание, что 20,4% пациентов в исследовании ЭКСТРА-2 получали β-адреноблокаторы и 13,2% — диуретики в качестве сопутствующей терапии [13]. Авторы провели дополнительный анализ антигипертензивной эффективности у 95 пациентов, которым в течение исследования врач дополнительно назначал диуретик. Исходный уровень АД у них составил  $176,0/102,7$  мм рт.ст., и АД достоверно снизилось на  $45,1/22,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ) в течение 12 нед. лечения (для сравне-

ния — в группе двойной антигипертензивной терапии, без диуретика, —  $39/20$  мм рт.ст., соответственно). При этом, целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) достигли 85,3% пациентов [13].

В свете вышеизложенного представляют особый интерес результаты программы ФОРТИССИМО, в которую были включены 2120 пациентов, из них 1969 (93%) завершили программу в соответствии с протоколом [14]. Назначение ФК периндоприла аргинина и индапамида в дозах 10 мг и 2,5 мг, соответственно, у больных с плохо контролируемой АГ вместо свободных или ФК иАПФ или БРА с диуретиком ГХТЗ привело к значительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у 84% больных. АД в среднем снизилось с  $171/99$  до  $130/80$  мм рт.ст. в течение 3 мес., причем значительное снижение до  $149/89$  мм рт.ст. было отмечено уже через 2 нед. лечения. Но при этом в соответствии с протоколом больные продолжали принимать АК, β-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов в период участия в программе. АК принимали 20,87% больных на В0 и 26,92% на В4, β-адреноблокаторы — 52,56% и 52,11% на В0 и В4; агонисты имидазолиновых рецепторов — 2,29 и 2,74%, соответственно. Таким образом, необходимость тройной комбинации АГП в реальной практике крайне велика.

Кому из пациентов с АГ особенно показано назначение тройной комбинации АГП? Прежде всего, это пациенты с исходно высокими цифрами АД — 3 степени (180/110 мм рт.ст. и выше). Так, например, в программу КОНСТАНТА включались пациенты с эссенциальной АГ в возрасте 18 лет и старше без противопоказаний для назначения иАПФ и АК [15]. Для включения в исследование средний уровень АД по данным трех измерений в положении сидя должен был составлять САД >160 и/или ДАД >90 мм рт.ст. у нелеченных больных, САД >150 мм рт.ст. и/или ДАД >95 мм рт.ст. у пациентов, получающих монотерапию, САД >140 мм рт.ст. и/или ДАД >90 мм рт.ст. у пациентов, получающих комбинированную терапию. Программа КОНСТАНТА позволила констатировать быстрый и мощный антигипертензивный эффект ФК периндоприла аргинина с амлодипином: уже через 2 недели после начала терапии было отмечено достоверное снижение АД в положении сидя и стоя [15]: абсолютное снижение САД/ДАД в положении сидя составило  $18,3 \pm 12,7/9,0 \pm 7,4$  мм рт.ст., через 1 мес.  $27,0 \pm 14,1/13,2 \pm 8,6$  мм рт.ст., через 2 мес.  $32,5 \pm 14,2/15,8 \pm 9,1$  мм рт.ст., через 3 мес.  $36,0 \pm 14,1/17,2 \pm 9,4$  мм рт.ст. [15]. При этом, уже через 2 недели после начала лечения АР периндоприл аргинин/амлодипин целевого АД достигла почти четверть пациентов, через 1 мес. — половина, а в конце периода наблюдения частота достижения целевого АД превысила 80% [15]. Цифра впечатляющая, однако частота достижения целевого АД очень сильно коле-

# ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

## 3 ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ АГ



Представительство АО «Лаборатории Сервье»:  
115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3. Тел.: (495) 937-07-00, факс: (495) 937-07-01.



балась в зависимости от исходной степени его повышения. Так, через 3 мес. лечения целевого АД достигли 95% с исходной 1-ой степенью повышения АД, 87% — со 2-ой и только 69% — с третьей. Частота достижения целевого АД также была ниже (76%) среди больных с сахарным диабетом [15].

Особая подгруппа пациентов, которым в силу многообразия патогенеза АГ чаще требуется тройная антигипертензивная терапия, это больные с сопутствующим сахарным диабетом и/или метаболическим синдромом [1, 2]. Мы уже упомянули выше о более низкой частоте достижения целевого АД на фоне лечения ФК периндоприл аргинин/амлодипин у больных с сахарным диабетом в программе КОНСТАНТА. Сходные результаты были получены и в отношении пациентов с метаболическим синдромом [16]. Так, в ходе исследования OPTIMAX II (OPTIMiser le tAuX de normalization tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention) было изучено влияние метаболического синдрома (по критериям NCEP АТРИИ) на контроль АД у больных АГ, получающих низкодозовую ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг, соответственно [16]. В это проспективное наблюдение длительностью 6 мес. были включены 24 069 больных (среднее АД при включении составило 162/93 мм рт.ст.). Частота нормализации АД составила от 64 до 70% в зависимости от режима назначения ФК периндоприла и индапамида 2 мг и 0,625 мг, соответственно, — как начальная терапия, замена или дополнительная терапия. Также преимущества тройной комбинации АГП (ФК периндоприл/индапамид плюс амлодипин) в снижении сердечно-сосудистого риска у больных с сахарным диабетом были продемонстрированы в субанализе исследования ADVANCE (the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation trial), в которое было включено 11 140 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2 типа. В одной группе пациенты получали ФК периндоприла/индапамида, больным второй группы к ней добавляли амлодипин. По результатам субанализа выявлено значительно более выраженное снижение общей смертности (на 28%) и частоты макрососудистых событий (на 12%) в группе пациентов, получавших тройную антигипертензивную терапию, по сравнению с 5% и 6%, соответственно, в группе без добавления амлодипина [17].

Наконец, тройная антигипертензивная терапия, прежде всего ФК, может быть назначена больным, не достигшим контроля АД (то есть АД менее 140/90 мм рт.ст.) на любой двухкомпонентной антигипертензивной терапии, в том числе на ФК. Кроме того, это могут быть пациенты, которые получают трехкомпонентную схему (все три препарата

по отдельности или какой-либо ФК АГП плюс третий антигипертензивный препарат).

Очень важен с практической точки зрения вопрос о необходимости приоритета именно ФК трех АГП. И эта необходимость во многом вытекает из низкой приверженности больных к антигипертензивной терапии. В узком смысле при лечении АГ под приверженностью подразумевают корректный прием назначенных АГП (не менее 80% должного) [18, 19]. Прием некорректной дозы АГП или их прием в некорректное время, пропуски в приеме и/или отказ от лечения представляют собой различные формы нарушения приверженности [18]. Как правило, наиболее частым вариантом плохой комплаентности является прием недостаточных доз лекарств и пропуски приема в течение 1-3 дней [18, 19].

Между тем, связь между успехом в лечении АГ и приверженностью больного к терапии абсолютно очевидна и не может вызывать сомнений [18, 20]. Вероятность успешной нормализации АД напрямую зависит от регулярности приема АГП. Однако, несмотря на осознание важности соблюдения режима лечения и врачами, и пациентами, проблема приверженности к терапии остается нерешенной [18]. В настоящее время приходится констатировать, что около половины назначенных лекарственных препаратов при хронических заболеваниях, в том числе и при АГ, реально не принимаются пациентами [21]. Так, для пациентов с АГ приверженность к терапии составляет не более 50-60% [22]. Отсутствие приверженности к терапии, естественно, ассоциируется с повышением риска потери контроля АД (на 41%), с увеличением риска инфаркта миокарда (на 15%) и инсульта (на 22%) [23, 24]. За счет этих осложнений стоимость ведения пациента увеличивается на 43,7% [25]. Кроме того, в случае приверженности к антигипертензивной терапии менее 50% по сравнению с приверженностью более 80% в 1,4 раза увеличиваются смертность и частота госпитализаций [26].

Существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и комплаентностью. Это связано с тремя основными причинами: 1) большей стоимостью многокомпонентной терапии, 2) сложностью режима приема и соответственно большей вероятностью отклонений и 3) субъективным неприятием больного, включая страх, большого количества препаратов и соответственно некорректный их прием [18, 27].

Имеется достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более, чем многократный. Так, доля больных, которые реально принимают препараты, назначенные дважды в сутки, в течение 4 нед. составляет 45%, при аналогичном показателе 70% при однократном приеме [18].

Поэтому применение ФК помогает преодолеть целый ряд факторов риска низкой приверженности, связанные с лечением, такие как сложный режим дозирования, некорректируемые побочные эффекты и в ряде случаев стоимость лечения. Преимущества ФК АГП над произвольными продемонстрированы в ряде мета-анализов [28, 29]. Так, в одном из них, который объединял 15 исследований с участием 31 331 пациента было установлено, что использование комбинированных препаратов с фиксированной дозой вместо назначения препаратов по отдельности приводит к заметному улучшению приверженности к лечению и влияет на снижение АД без увеличения частоты побочных эффектов [28]. В мета-анализе Bangalore S, et al. [29] было выявлено, что применение ФК для лечения пациентов с АГ повышает приверженность к терапии на 24%. Особенно важным представляется использование ФК в случае необходимости назначения трех АГП. Поэтому очевидна необходимость наличия такой ФК в распоряжении врача. В РФ тройных ФК АГП пока совсем мало, и особое внимание хотелось бы обратить на ФК периндоприл/индапамид/амлодипин, включающую 3 компонента, каждый из которых может с полным основанием считаться лидером своего класса.

Периндоприл, один из компонентов этой ФК, — это препарат, который, по данным мета-анализа исследований с применением препаратов, блокирующих РААС, у больных с высоким риском без сердечной недостаточности во многом обеспечил иАПФ первенство в снижении риска общей смертности. При этом, в двух из трех исследований, в которых было достигнуто снижение общей смертности, использовалась фиксированная или свободная комбинация периндоприла с индапамидом [30]. Высокий коэффициент липофильности среди всех иАПФ, характерный для периндоприла, обуславливает ингибирование тканевого отдела РААС и, тем самым, обеспечивает не только значительный антигипертензивный эффект препарата, но и антиишемический эффект, а также выраженные органопротективные свойства [31]. Периндоприл обладает очень большой доказательной базой: исследования EUROPA, PROGRESS, ADVANCE [32–34]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании EUROPA, включавшем 12 218 пациентов с ишемической болезнью сердца, в группе периндоприла обнаружено независимое от антигипертензивного эффекта снижение сердечно-сосудистой смертности за счет уменьшения риска развития инфаркта миокарда на 22% и внезапной смерти на 46% [32]. В исследовании PROGRESS выявлены уникальные для иАПФ церебропротективные свойства: снижение риска повторных инсультов на 43% [33, 34]. Также в этом исследовании обнаружено снижение сердечно-сосудистых осложнений — на 35%, госпитали-

заций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности — на 34% [33, 34]. В цитируемом выше исследовании ADVANCE применение ФК периндоприла с индапамидом привело к снижению риска общей и сердечно-сосудистой смертности на 14 и 18%, соответственно, к снижению риска развития поражения почек на 21% [35].

Индапамид — тиазидоподобный диуретик, обладающий двойным механизмом действия [1, 2]. Метаболическая нейтральность, а также выраженные кардио- и нефропротекторные свойства отличают индапамид от других диуретиков и способствуют широкому применению препарата в реальной практике, в том числе в качестве компонента комбинированной терапии АГ [36, 37]. В рандомизированном двойном слепом исследовании HYVET, включавшем 3845 пациентов с АГ в возрасте 80 лет и старше, отмечено снижение риска смерти от инсульта на 39%, общей смертности — на 21%, сердечной недостаточности с летальным и нелетальным исходом — на 64%, риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний — на 34% при терапии индапамидом (в том числе в комбинации с периндоприлом) по сравнению с группой плацебо [38]. Церебропротективные свойства индапамида продемонстрированы также в исследованиях PATS [39] и PROGRESS (в комбинации с периндоприлом) [33, 34]. Так, в исследовании PATS, включившем 5665 больных, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, показано, что лечение индапамидом в течение 2-х лет статистически значимо снижает частоту повторного инсульта на 29% [39].

Амлодипин является наиболее изученным и наиболее назначаемым дигидропиридиновым АК, количество исследований с амлодипином исчисляется десятками, а количество больных, принявших в них участие — сотнями тысяч [2]. Способность амлодипина снижать сердечно-сосудистый риск выявлена в целом ряде крупнейших рандомизированных клинических исследований: TOMHS [40], VALUE [41], PREVENT [42], CAMELOT [43], PRAISE [44], ALLHAT [45], ACCOMPLISH [12]. В исследовании ASCOT-BPLA [10], включавшем 19 257 пациентов, было выявлено снижение общей смертности на 11% и сердечно-сосудистой смертности на 24%, а также снижение риска инсульта на 23% на фоне лечения амлодипином/периндоприлом по сравнению с комбинацией бета-блокатор/диуретик.

Исходя из вышеизложенного, появление тройной ФК периндоприл/индапамид/амлодипин является несомненным прорывом в лечении АГ.

Для оценки антигипертензивной эффективности тройной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин) было специально проведено открытое наблюдательное многоцентровое исследование PIANIST продолжительностью четыре месяца, посвя-

шенное изучению эффективности комбинации периндоприл/индапамид + амлодипин для лечения АГ у пациентов высокого риска [46]. Целью исследования была оценка эффективности лечения тремя АГП для достижения целевого АД у пациентов с неконтролируемой АГ. В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого риска с неконтролируемым АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. Обследование включало три визита пациентов (начальный, через 1 и 4 мес.). Среднее исходное офисное АД составило  $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$  мм рт.ст., средняя продолжительность АГ —  $11,9 \pm 8,2$  года. Основное количество больных (75,1%) до включения в исследование принимали два или более АГП (75,1%). Через четыре месяца терапии среднее офисное АД снизилось на  $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$  до  $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД, среднесуточное АД на протяжении четырех месяцев лечения снизилось с  $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$  до  $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев.

В данном исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском после четырех месяцев лечения тройной комбинацией 10 мг периндоприла, 2,5 мг индапамида и 5 или 10 мг амлодипина было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД. Несмотря на трудности, связанные с лечением пациентов группы высокого риска, значительное снижение АД было отмечено уже через один месяц после перехода на комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина. Скорость ответа на лечение через 1 месяц позволяет прогнозировать благоприятное влияние на долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и выживаемость. Это свидетельствует о том, что данная тройная комбинация может приводить к значительным долгосрочным преимуществам лечения.

В исследовании PIANIST выявлена также отличная переносимость тройной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин. Так, было отмечено небольшое количество отеков (0,2%), невыраженный кашель (0,08%), головокружение (0,08%), артериаль-

ная гипотония (0,1%) и отсутствие изменений концентрации калия [46]. Сходные данные выявлены в проспективном многоцентровом исследовании PAINT [47]. Целью данного исследования была оценка антигипертензивной эффективности тройной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла. В него были включены 6088 пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей антигипертензивной терапии, длительность наблюдения составила 4 месяца. В нем также оценивали изменение метаболических параметров (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, глюкоза) в ходе лечения. Комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл значительно и достоверно ( $p < 0,0001$ ) снизила АД (систолическое/диастолическое) — на  $-10,2/6,0$ ,  $-13,2/7,8$  и  $-19,6/7,2$  мм рт.ст., соответственно, для пациентов с исходно первой, второй и третьей степенью АГ. В исследовании PAINT установлена также метаболическая нейтральность данной тройной комбинации [47].

Таким образом, значительная часть пациентов с АГ требует лечения тремя и более АГП. Одной из наиболее рациональных является комбинация иАПФ (периндоприл) + диуретик (индапамид) + АК (амлодипин). Данная комбинация доказала свою эффективность в снижении и контроле АД, а также в улучшении прогноза. Трипликсам® (Лаборатории Сервье, Франция) — фиксированная комбинация перечисленных препаратов в одной таблетке с широким спектром доз, может быть эффективно использован у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Прежде всего, это пациенты, у которых невозможно достигнуть целевого уровня АД на фоне приема комбинации двух препаратов, например, исходно с третьей степенью повышения АД, с резистентной АГ и плохой приверженностью к лечению. Тройная ФК периндоприл/индапамид/амлодипин (Трипликсам®) показан также пациентам с АГ и коморбидными состояниями, при сочетании АГ и сахарным диабетом, АГ с метаболическим синдромом и др. Широкое применение тройной ФК Трипликсам® поможет избежать полипрагмазии, увеличить приверженность пациентов к лечению, эффективно контролировать АД и, следовательно, снизить сердечно-сосудистый риск.

## Литература

1. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations (fourth revision). Russian medical society on arterial hypertension. Russian scientific society of cardiology. Systemic hypertension, 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Журнал "Системные гипертензии" 2010; 3: 5-26).
2. Manual of arterial hypertension. Ed. by E. I. Chazov, I. E. Chasova. M.: Media Medica, 2005: 655-77. Russian (Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005: 655-77).
3. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
4. Chazova IE, Martynyuk TV, Kolos IP. The first results of the Russian program STRATEGY in patients with arterial hypertension: evaluation of the effectiveness Noliprel in insufficient blood pressure control. Cons. med. 2007; 9 (5): 5-10. Russian (Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Колос И. П. Первые результаты Российской программы СТРАТЕГИЯ у пациентов с артериальной гипертензией: оценка эффективности Нолипрела при недостаточном контроле артериального давления. Cons. med. 2007; 9(5): 5-10).
5. Chazova IE, Belenkov YuN, Ratova LG, et al. From idea to clinical practice. The first results of the national study of optimal reduction in blood pressure (ROSA). Systemic hypertension, 2004; 2: 18-23. (Чазова И. Е., Беленков Ю. Н., Ратова Л. Г. и др. От идеи к клинической практике. Первые результаты российского национального исследования оптимального снижения артериального давления (РОСА). Системные гипертензии, 2004; 2: 18-23).

6. Chazova IE, Ratova LG. Combination therapy in patients with hypertension. Systemic hypertension 2010; 2: 6-10. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии 2010; 2: 6-10).
7. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. National recommendations 2008 (third revision). Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6): 3-32. Suppl. 2. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации 2008 г. (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 3-32, Приложение 2).
8. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens 2009; 27 (11): 2121-58.
9. Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004; 116(5A): 30S-8.
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. 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: 895-906.
11. Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press 2007; 16: 80-6.
12. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359: 2417-28.
13. Karpov Yu, Chazova IE, Vyhdorchyk AV on behalf of the research team. The efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of arterial hypertension in real clinical practice: results of the Russian observational study EXTRA-2. Systemic hypertension, 2010; 10: 14-21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии, 2010; 10: 14-21).
14. Karpov YuA on behalf of program participants FORTISSIMO. The program FORTISSIMO: benefits fixed combination of perindopril arginine and indapamide in the treatment of poorly controlled hypertension. Kardiologiya, 2013; 3: 37-43. Russian (Карпов Ю.А. от имени участников программы ФОРТИССИМО. Программа ФОРТИССИМО: преимущества фиксированной полнотдозовой комбинации периндоприла аргинина и индапамида в лечении плохо контролируемой артериальной гипертензии. Кардиология, 2013; 3, 37-43).
15. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA on behalf of physicians-participants of the program CONSTANT. Combination therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril A/amlodipine in clinical practice: organization and main results of the program CONSTANT. Kardiologiya, 2013; 6: 25-34. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология 2013; 6: 25-34).
16. Mourad JJ, Lameira D, Guillausseau PJ. Blood pressure normalization by fixed perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with or without associate metabolic syndrome: results of the OPTIMAX 2 study. Vasc Health Risk Manag 2008; 4 (2): 443-51.
17. 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 Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension, 2014; 63: 259-64.
18. Konradi AO, Polunichev EV. Inadequate adherence to treatment of arterial hypertension: causes and ways of correction. Arterial Hypertension, 2004; 10(3): 137-43. Russian (Конради А.О., Полуничев Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Артериальная гипертензия, 2004; 10(3): 137-43).
19. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. Hypertension. 2015 Oct; 66(4): 742-9.
20. Arshad AR. Frequency of Poor Adherence to Antihypertensive Treatment and an Analysis of Clinico-demographic Correlates. J Coll Physicians Surg Pak. 2015; 25(12): 911-3.
21. Kim S, Shin DW, Yun JM, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. Hypertension. 2016; 67(3): 506-12.
22. Oshchepkova EV, Isaeva LG. Low adherence of hypertension patients to treatment: approaches to its improvement. Atmosphere. Kardiologiya: journal for clinicians, 2003; 3: 33-36. Russian (Ощепкова Е.В., Исаева Л.Г. Низкая приверженность больных артериальной гипертензией к лечению: подходы к ее улучшению. Атмосфера. Кардиология: журнал для практикующих врачей, 2003; 3: 33-36).
23. Hohlov AL, Lisenkov LA, Rakov AA. Analysis of the determinants of adherence to antihypertensive therapy. Good clinical practice, 2003; 4: 59-66. Russian (Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. Качественная клиническая практика, 2003; 4: 59-66).
24. Tsiantou V, Pantzou P, Pavi E, et al. Factors affecting adherence to antihypertensive medication in Greece: results from a qualitative study. Patient Prefer Adherence. 2010; Sep 7; 4: 335-43.
25. Dragomir A, Côté R, Roy L, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med. Care, 2010; 48 (5): 418-25.
26. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ, 2006; 333: 15.
27. Calleja Rivero JL, Zerpa F, Rivera L. Fixed-dose versus separate drug combinations for antihypertensive treatment: literature review. Medwave. 2016 Sep 27; 16(8): e6549. doi: 10.5867/medwave.2016.08.6549.
28. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension, 2010; 55: 399-407.
29. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med., 2007; 120: 713-9.
30. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. Eur Heart J 2012; 33: 2088-97.
31. Ranade SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharm. Res., 1992; 9: 1480-86.
32. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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: 782-8.
33. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet, 2001; 358: 1033-41.
34. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. PROGRESS Collaborative Group. Eur. Heart J., 2003; 24: 475-84.
35. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet, 2007; 370: 829-40.
36. Molyneux LM, Willey KA, Yue DK. Indapamide is as effective as captopril in the control of microalbuminuria in diabetes. J. Cardiovasc. Pharmacol., 1996; 27: 424-7.
37. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, et al. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. Am. J. Cardiol., 1996; 77: 17-19.
38. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N. Engl. J. Med., 2008; 358: 1887-98.
39. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J 1995; 108: 710-7.
40. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA, 1993; 270(6): 713-24.
41. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet, 2004; 363 (9426): 2022-31.
42. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial (PREVENT). Circulation 2000; 102: 1503-10.
43. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004 Nov 10; 292(18): 2217-25.
44. Packer M, O'Connor C, Ghali J, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE) Study Group. N Engl J Med, 1996; 335: 1107-14.
45. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2988-97.
46. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). Am. J. Cardiovasc. Drugs., 2014; 14: 137-45.
47. Pál D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin. Drug Investig., 2014; 34: 701-8. 2