

[Обзор]

Место фиксированных антигипертензивных препаратов в современной терапии артериальной гипертензии

Т.В. Пинчук, Н.В. Орлова[✉]

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

[✉]vrach315@yandex.ru

Аннотация

В статье представлена информация о современных подходах к лечению артериальной гипертензии. Дана историческая справка терапии комбинированными антигипертензивными средствами. На примере многоцентровых клинических исследований представлены доказательства преимуществ препаратов двойной и тройной фиксированной комбинации. Рассмотрены комбинации блокатора β_1 -адренергических рецепторов бисопролола и дигидропиридинового типа блокатора кальциевых каналов амлодипина. Подчеркнуты преимущества каждого из препаратов, а также их комбинации. Определены преимущества фиксированной комбинации низких и средних доз против высоких доз монотерапии, такие как эффективность в достижении целевых значений артериального давления, профилактики сердечно-сосудистых событий, повышении приверженности лечению, безопасности и развитии побочных эффектов. Представлена доказательная база эффективности тройной фиксированной комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с блокаторами кальциевых каналов и диуретиками в достижении целевых значений артериального давления в сравнении с двойной фиксированной комбинацией представителей этих классов препаратов за счет аддитивного действия. Выявлено, что профили безопасности и переносимости были эффективнее при тройной терапии по сравнению с двойной схемой, что также подтверждается проведенными исследованиями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, фиксированные комбинации, тройные комбинации, лечение, приверженность.

Для цитирования: Пинчук Т.В., Орлова Н.В. Место фиксированных антигипертензивных препаратов в современной терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2020; 17 (4): 44–48. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200035

The place of fixed antihypertensive drugs in modern therapy of arterial hypertension

[Review]

Tatiana V. Pinchuk, Natalia V. Orlova[✉]

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]vrach315@yandex.ru

For citation: Pinchuk T.V., Orlova N.V. The place of fixed antihypertensive drugs in modern therapy of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2020; 17 (4): 44–48. DOI: 10.26442/2075082X.2020.4.200035

Abstract

The article provides information on modern approaches to the treatment of arterial hypertension. The historical information about therapy with combined antihypertensive drugs is given. Based on data from multicenter clinical trials, the article provides evidence of the benefits of dual and triple fixed drug combinations. Combinations of β_1 -adrenoreceptor antagonist bisoprolol and the dihydropyridine-type calcium channel blocker amlodipine are considered. The article highlights the advantages of each of the drugs, as well as their combination. It shows the benefits of a fixed combination of low and medium doses compared to high-dose monotherapy, such as efficacy in achieving target blood pressure, preventing cardiovascular events, increasing adherence to treatment, safety and development of side effects. It provides the evidence base for the effectiveness of a triple fixed combination of renin-angiotensin-aldosterone system blockers with calcium channel blockers and diuretics in achieving target blood pressure compared to a double fixed combination of members of these drug classes, which is due to additive effects. The safety and tolerability profiles were found to be more effective with triple therapy compared with dual therapy, which is also supported by studies.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, fixed combinations, triple combinations, treatment, adherence.

Гипертензия является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и из-за роста населения и числа людей с неконтролируемой гипертензией продолжает расти. Данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES) с 2011 по 2014 г. показывают, что среди 29% взрослых с гипертензией в США только 53% держали заболевание под контролем, в других странах ситуация еще более тревожная. Большое перекрестное многоцентровое исследование с участием 153 996 пациентов из стран с высоким, средним и низким уровнем дохода показало, что из 40,6% лиц, получавших лечение от гипертензии, контроль артериального давления (АД) наблюдался только у 13,2% пациентов (32,5%) из тех, кто получает лечение. Кроме того, последние данные из Китая продемонстрировали, что из 500 223 взрослых в возрасте 35–74 лет 32,5% болели гипертензией, из которых 5% достигли контроля АД. Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) является причиной примерно 1/3 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Гипертензия является многофакторным заболеванием, и примерно 1/3 пациентов требуется 2 препарата для достижения контроля АД, определяемого как 140/90 мм рт. ст., а 1/3 – 3 или более антигипертензивных препарата. Несмотря на наличие нескольких гипертонических препаратов, гипертензия остается плохо контролируемой у большинства пациентов во

всем мире. Различные причины плохого контроля АД включают низкую эффективность монотерапии гипотензивных препаратов, недостаточное использование комбинированной терапии, иррациональные сочетания и несоблюдение приверженности антигипертензивной терапии пациентов [1].

Двойные и тройные комбинации гипотензивной терапии доступны с 1960-х годов, в основном это сочетание резерпина с диуретиком и (ди)гидралазином. В то время, как правило, использовался термин «комбинации с фиксированной дозой», поскольку возможность изменения дозировок одного или нескольких компонентов в комбинации была довольно ограниченной. Успех этих комбинаций основан на данных исследований Администрации ветеранов 1 и 2, свидетельствующих о том, что они были очень эффективными в снижении АД и заметно уменьшали число случаев ССЗ и смертности. После того, как несколько таких комбинированных препаратов получили доступ на рынок в 1960-х годах, в течение примерно 3 десятилетий из-за растущих ограничений со стороны правительственных учреждений не было утверждено ни одного тройного препарата, содержащего более современные антигипертензивные препараты. По существу требовалось, чтобы 2 или более препарата объединялись в одну лекарственную форму, и каждый компонент (в выбранной дозировке) должен был вносить вклад в заявленный эффект [2].

По мере того как потребность в комбинированных препаратах по различным показаниям становилась все более очевидной, а также в связи с ростом знаний о методологии клинических исследований, в течение следующих десятилетий требования к утверждению комбинированных препаратов постепенно менялись. В США факторный дизайн, сравнивающий самую высокую тройную дозировку с самой высокой дозой каждой из двойных комбинаций, требовался для одобрения тройного комбинированного препарата в качестве терапии 2-й линии, где тройная комбинация должна превосходить все 3 двойные терапии. В Европе утверждение тройной комбинированной терапии в качестве терапии 2-й линии требует проведения исследований, которые рандомизируют не отвечающих на двойную терапию для получения тройной терапии. Тем не менее для комбинации препаратов, где имеется широкий терапевтический опыт, исследование, показывающее биоэквивалентность компонентов в свободной комбинации с комбинацией фиксированных доз, является приемлемым для одобрения в качестве заместительной терапии. С этой обновленной политикой одобрения амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид (ГХТ) были первыми современными тройными антигипертензивными препаратами, появившимися в 2009 г., за которыми последовали олмесартан, амлодипин и ГХТ, алискирен, амлодипин и ГХТ в 2010 г. [2, 3].

Одним из примеров комбинированной гипотензивной терапии является комбинация блокатора кальциевых каналов (БКК) и β_1 -адренергических рецепторов. Для снижения АД целесообразно использование селективных блокаторов β_1 -адренергических рецепторов длительного действия, одним из представителей которых является бисопролол. Как и в случае с другими блокаторами β_1 -адренергических рецепторов, он снижает адренергическую стимуляцию сердечной мышцы и кардиостимуляторов, что приводит к уменьшению объема сердечного выброса и частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также снижает выделение ренина. Клиническое использование бисопролола для лечения гипертензии абсолютно обосновано хорошей эффективностью и переносимостью, которые продемонстрированы в течение ряда лет у широкого круга пациентов. Недавнее открытое многоцентровое исследование IV фазы в Индии подтвердило эти выводы; значительное снижение систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), ЧСС наблюдалось у большинства (96,4%) пациентов после 12 нед монотерапии бисопрололом. Благодаря этому исследованию также доказана хорошая переносимость бисопролола [3].

Амлодипин представляет собой дигидропиридиновый тип БКК, который избирательно блокирует потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, расположенные в сердечной мышце и сосудистой гладкой мышце. Блокируя потенциал-управляемые кальциевые каналы L-типа, амлодипин уменьшает приток кальция и предотвращает кальциозависимое сокращение миоцитов и вазоконстрикцию, что приводит к снижению АД. Амлодипин использовался в течение почти 30 лет для лечения гипертензии и общепризнан как эффективный и хорошо переносимый препарат. Обзор результатов клинических исследований продемонстрировал, что БКК (особенно амлодипин), применяемые в течение длительного времени, эффективны в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов в улучшении клинического исхода – достижении целевых АД и снижении сердечно-сосудистой смертности, а также снижении частоты цереброваскулярных событий, таких как инсульт. Несмотря на хорошую переносимость, высокие дозы амлодипина могут приводить к дозозависимому отеку, особенно у некоторых людей, что может ограничивать его использование в качестве монотерапии [4].

С учетом большой доказательной базы бисопролол и амлодипин включены в перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения для использования при лечении гипертензии.

И бисопролол, и амлодипин благодаря различным механизмам действия вызывают сходные антигипертензивные эф-

фекты. Эти различные, но в то же время дополняющие друг друга механизмы действия приводят к эффективному снижению АД и, следовательно, позволяют использовать бисопролол и амлодипин в качестве комбинированной терапии. Применение этой комбинации наиболее эффективно и целесообразно в определенных клинических ситуациях, что подтверждается рядом исследований. Кроме того, хотя эти препараты, как известно, не потенцируют друг друга, их комплементарное действие позволяет вводить более низкие дозы, что приводит к снижению дозозависимых побочных эффектов, таких как отек нижних конечностей.

Отсутствуют данные, описывающие долгосрочные показатели клинических исходов у пациентов при применении БКК и блокатора β_1 -адренергических рецепторов, включая данные для комбинации бисопролола и амлодипина. Тем не менее общепризнано, что антигипертензивные средства, снижающие АД, сами по себе являются важным фактором для улучшения отдаленных результатов. Несмотря на то что рандомизированные клинические исследования отсутствуют, результаты неинтервенционных исследований подтверждают, что комбинация бисопролола и амлодипина является эффективным средством лечения гипертензии. Во многих исследованиях как САД, так и ДАД были значительно снижены по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших терапию комбинацией бисопролол + амлодипин. Улучшение также отмечается при изолированном систолическом повышении АД, а также при вариабельности, при повышении скорости и величины подъема АД по утрам [4].

Средние дозы каждого компонента были более эффективными при введении в качестве комбинированного препарата, чем отдельно каждого препарата. Ежедневные дозировки комбинированной терапии, начиная с 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина, эффективны у большинства пациентов. Изменения АД были значительными в течение исследуемого периода, эффект отмечался через 2 нед от начала лечения.

Помимо снижения САД и ДАД во многих исследованиях доказано улучшение других клинических показателей. ЧСС является важным фактором, определяющим сердечный выброс. ЧСС была значительно замедлена с помощью терапии комбинацией бисопролол + амлодипин.

На сегодняшний день нет исследований, в которых сравнивали бы комбинацию бисопролол + амлодипин с другими комбинациями БКК + блокатор β_1 -адренергических рецепторов, поэтому на данном этапе невозможно сказать, насколько эффективна эта конкретная комбинация по сравнению с другими подобными комбинациями. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Общая переносимость как бисопролола, так и амлодипина хорошо известна. Комбинированная терапия не вызывает каких-либо неожиданных побочных явлений. В самом большом исследовании с участием комбинированной терапии, проведенном на сегодняшний день, только 70 (0,7%) пациентов из общей численности 10 532 сообщили о каком-либо побочном эффекте, из которых 3 были серьезными; только одно из этих серьезных побочных эффектов было связано с лечением. Однако следует отметить, что, поскольку каждый из участников исследования получал оба препарата до начала исследования, ожидается, что показатели побочных событий будут низкими. Частота прекращения приема препарата во время испытаний комбинированной терапии была низкой (обычно менее 1% участников), что подтверждает общую хорошую переносимость бисопролола + амлодипина в комбинированной терапии [4].

У значительной части пациентов двойные комбинации не позволяют достичь контроля АД. Выявлено, что приблизительно от 1/4 до 1/3 пациентов для снижения АД требуется 3 и более антигипертензивных средства. Продemonстрировано, что комбинирование антигипертензивных средств из 2 разных классов приводит к снижению АД примерно в 5 раз эффективнее по сравнению с удвоением дозы одного препа-

Исследования с тройной комбинированной терапией для лечения гипертонии
Studies of triple combination therapy for the treatment of hypertension

Исследование	Дизайн исследования	Число пациентов	Тройная комбинация	Двойная комбинация	Снижение АД при тройной и двойной терапии
Тройная гипотензивная терапия с использованием амлодипина, валсартана и Гипотиазид: рандомизированное клиническое исследование	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое 8-недельное исследование в параллельных группах у пациентов с АГ от средней до тяжелой степени	2271	Амлодипин/валсартан/Гипотиазид (10/320/25 мг)	Амлодипин/валсартан (10/320 мг), валсартан/Гипотиазид (320/25 мг), амлодипин/Гипотиазид (10/25 мг)	Изменение (среднее значение) от исходного уровня до 8-й недели для тройных и соответствующих двойных комбинаций САД: -39,7 против -32,0, -33,5 и -31,5 мм рт. ст. ДАД: -24,7 против -19,7, -21,5 и -19,5 мм рт. ст.
Тройная терапия олмесартан, амлодипин и Гипотиазид у взрослых пациентов с АГ	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое 12-недельное исследование в параллельных группах у пациентов с АГ средней и тяжелой степени	2492	Амлодипин/олмесартан/Гипотиазид (10/40/25 мг)	Олмесартан/амлодипин (40/10 мг), олмесартан/Гипотиазид (40/25 мг), амлодипин/Гипотиазид (10/25 мг)	Изменение от исходного уровня (среднее значение) до 12-й недели для тройных и соответствующих двойных комбинаций САД: -37,1 мм рт. ст. против -30,0, -29,7 и -27,5 мм рт. ст. ДАД: -21,8 против -18,0, -16,9 и -15,1 мм рт. ст.
Комбинация 3 препаратов из телмисартана, амлодипина и Гипотиазид в лечении эссенциальной гипертонии	Рандомизированное одиночное слепое 12-недельное исследование у пациентов с АГ средней и тяжелой степени	220	Амлодипин/телмисартан/Гипотиазид (5/40/12,5 мг)	Телмисартан/Гипотиазид (40/12,5 мг)	Снижение среднего САД/ДАД в положении сидя от исходного уровня до конца 12-й недели с 166,84/103,62 до 123,05/81,17 мм рт. ст.
Эффективность и безопасность двойной и тройной комбинированной терапии на основе алискирена в США с гипертонией II стадии	Рандомизированное двойное слепое 8-недельное исследование с принудительным титрованием в параллельных группах с активным контролем у пациентов с гипертонической болезнью II стадии	412	Амлодипин/алискирен/Гипотиазид (5/150/12,5 мг)	Амлодипин/алискирен (5/150 мг)	Изменение (среднее значение) от базовых значений до 8-й недели для тройной и двойной комбинации САД: -36,5 против -29,5 мм рт. ст. ДАД: -15,1 против -12,0 мм рт. ст.

рата. Кроме того, комбинирование лекарств с дополнительными механизмами действия может обеспечить эффекты помимо снижения АД, например повышение переносимости и, следовательно, повышение приверженности терапии [2].

Обычно используемые классы лекарств от гипертонии включают блокаторы рецепторов ангиотензина, такие как валсартан или олмесартан; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; тиазиды и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид) и БКК, такие как амлодипин. Другими эффективными антигипертензивными препаратами являются блокаторы α - и β -рецепторов и агенты центрального действия.

Комбинирование лекарств из разных классов может дать значительные преимущества. Добавление ингибитора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) к тиазидному или тиазидоподобному диуретику оказывает аддитивное действие на снижение АД, а также улучшает профиль безопасности путем противодействия индуцированному диуретиком неблагоприятному воздействию на электролиты (гипокалиемия), метаболизм мочевой кислоты и глюкозы. Комбинирование ингибиторов РААС с БКК улучшает профиль переносимости, уменьшая частоту периферических отеков, важного неблагоприятного события, наблюдаемого у БКК, а также урежение сердечного ритма, иногда наблюдаемое с дигидропиридиновыми БКК. Кроме того, известно, что БКК и диуретики активируют РААС, и это может действовать как контррегуляторный механизм, ограничивающий эффективность этих лекарств для снижения АД. Благодаря этому механизму комбинация с ингибитором РААС будет заметно повышать антигипертензивную эффективность как диуретиков, так и БКК [2].

В таблице перечислены рандомизированные исследования с трехкомпонентной гипотензивной терапией у пациентов с АГ [2, 5–8]. Крупное двойное слепое исследование с параллельным дизайном у 2271 пациента с АД 2–3-й степени показало, что тройная терапия с использованием амлодипина/вал-

сартана/ГХТ в дозировке 10/320/25 мг приводила к значительно большему снижению САД 39,7 мм рт. ст. по сравнению с терапией в 3 двойных комбинациях, содержащихся в тройном соотношении: амлодипин/валсартан 10/320 мг, валсартан/ГХТ 320/25 мг и амлодипин/ГХТ 10/25 мг, которые приводили к снижению АД на 31,5–33,5 мм рт. ст. Во всех группах лечения полный эффект снижения АД наблюдался через 2 нед в максимальной дозе препаратов. В конце исследования (8-я неделя) значительно большая доля пациентов (70,8%) достигла контроля АД при тройной терапии по сравнению с 48,3% для валсартан/ГХТ, 54,1% для амлодипин/валсартан и 44,8% для амлодипин/ГХТ.

Двенадцатинедельное рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах «Тройная терапия с использованием олмесартана медоксомила, амлодипина и ГХТ в исследовании пациентов с гипертонической болезнью» (TRINITY), проведенное у 2492 пациентов с АД 2–3-й степени, показало, что комбинация амлодипин/олмесартан/ГХТ (10/40/25 мг) приводит к значительно большему снижению АД по сравнению с двойными комбинациями амлодипин/олмесартан 10/40 мг, амлодипин/ГХТ 10/25 мг и олмесартан/ГХТ 40/25 мг. Соответственно, доля пациентов, достигших целевого АД в конце исследования, была значительно выше при тройной комбинации (69,9%) по сравнению с двойной терапией (52,9, 53,4 и 41,1% соответственно). В 3-м, гораздо меньшем, рандомизированном слепом исследовании, проведенном с участием 220 пациентов, с тройной комбинацией, содержащей телмисартан, продемонстрировано, что снижение САД и ДАД лучше при использовании амлодипина/телмисартана/ГХТ (5/40/12,5 мг) к концу 12-недельного периода лечения по сравнению с двойной терапией телмисартан/ГХТ (40/12,5 мг). Обнаружено, что амлодипин/валсартан/ГХТ снижают среднее суточное АД, среднее дневное, среднее ночное АД и более эффективно по сравнению с соответствующей двойной комбинацией. Профили безопас-

ности и переносимости были эффективнее при тройной терапии по сравнению с двойной схемой в упомянутых исследованиях [2].

Все недавние национальные и международные руководства на сегодняшний день согласны с тем, что основными классами антигипертензивных средств, которые необходимо использовать при лечении гипертензии, должны быть блокаторы РААС, БКК и диуретики. Во всех руководствах рекомендуется комбинировать блокатор РААС с БКК и диуретиком всякий раз, когда требуется тройная терапия. В настоящее время блокаторы РААС – валсартан и олмесартан – утверждены в составе тройной комбинации гипотензивной терапии ведущими учреждениями в США (Ассоциация по контролю за продуктами и лекарствами) и Европе (Европейское медицинское агентство). Прямой ингибитор ренина алискирен (в комбинации с амлодипином и ГХТ) также одобрен в США, в то время как в некоторых регионах имеются комбинации телмисартан + амлодипин и ГХТ, а также периндоприл + амлодипин и индапамид. Блокаторы РААС, БКК и диуретики рекомендуются для лечения гипертензии у лиц с высоким риском, таких как пациенты с ССЗ, хроническим заболеванием почек, инсультом и т.д. Анализ подгруппы TRINITY у пациентов с диабетом, хроническим заболеванием почек или хроническими ССЗ показал, что как краткосрочное (12-недельное), так и долгосрочное лечение амлодипином/олмесартаном/ГХТ хорошо переносилось, более эффективно снижалось АД, что позволило большему числу пациентов достичь целевого АД, чем с применением соответствующих двойных схем [2, 4].

Известно, что демографические факторы и характеристики пациентов, такие как возраст, раса, этническая принадлежность, пол и индекс массы тела, влияют на реакцию на антигипертензивные препараты. В исследовании Calhoun и соавт. амлодипин/валсартан/ГХТ вызывали значительно большее снижение САД и ДАД и значительно лучший контроль САД у чернокожих пациентов, чем двойная терапия (амлодипин/валсартан и амлодипин/ГХТ) [2].

Ожирение (определяемое как индекс массы тела 30 кг/м^2) является еще одним важным фактором риска развития гипертензии, и важно обеспечить адекватный контроль АД у лиц с повышенной массой тела. Предварительный анализ подгрупп в исследовании TRINITY показал, что комбинация амлодипин/олмесартан/ГХТ эффективна и безопасна у пациентов с ожирением, обеспечивает большее снижение среднего АД и позволяет большему числу участников исследования достигать целевого АД по сравнению с пациентами, получавшими двойную комбинацию. Более высокие показатели контроля АД также достигнуты с амлодипином/валсартаном/ГХТ по сравнению с соответствующими двойными комбинациями.

В 4 наблюдательных исследованиях реального клинического опыта комбинированной терапии с использованием комбинаций амлодипин/валсартан/ГХТ, амлодипин/олмесартан/ГХТ или амлодипин/периндоприл/индапамид доказано значительное снижение АД. Эффекты лечения наблюдались в больших группах пациентов с АГ, в том числе разных этнических группах, а также у пациентов, неадекватно контролируемых с помощью начальной монотерапии или двойной комбинированной терапии. Опыт применения амлодипина и валсартана при гипертензии (EXCITE – большое многонациональное проспективное неинвазивное исследование с участием 9794 пациентов с гипертензивной болезнью из 13 стран Ближнего Востока и Азии) показал, что комбинации с амлодипином/валсартаном/ГХТ обеспечивают значимое снижение САД и ДАД от исходного уровня. Аналогично, в анализе подгруппы исследования EXCITE, включавшего пожилых пациентов, пациентов с ожирением и пациентов с диабетом или изолированной систолической гипертензией, наблюдали значительное и клинически значимое снижение АД с использованием амлодипина/валсартана/ГХТ. Тройные комбинации позволили ~70% больных достичь целевого АД на уровне $140/90 \text{ мм рт. ст.}$

В другом многоцентровом проспективном неинвазивном исследовании сочетание амлодипин/олмесартан/ГХТ показало значимое снижение АД у 5831 пациента. После ~24 нед лечения целевое АД в $140/90 \text{ мм рт. ст.}$ достигнуто у 67,5% пациентов. В комбинации периндоприл-амлодипин + индапамид для контролируемой гипертензии – PAINT, 4-месячное многоцентровое проспективное наблюдательное открытое исследование без вмешательства с участием 6088 пациентов, не получавших ранее антигипертензивную терапию, которые переведены на тройную терапию с применением комбинированной терапии с пролонгированным высвобождением амлодипин/периндоприл/индапамид. Значительное снижение АД достигнуто в реальных условиях. Комбинация амлодипин/периндоприл/индапамид также была эффективной в снижении АД у пациентов с АГ, не контролируемой при предыдущей терапии. Исследование «Периндоприл-Индапамид плюс Амлодипин у пациентов с гипертензивной болезнью высокого риска» (PIANIST), проведенное с участием 4731 пациента с высоким или очень высоким риском ССЗ, продемонстрировало, что комбинация амлодипин/периндоприл/индапамид эффективно снижала АД у большой популяции пациентов с гипертензивной болезнью высокого и очень высокого риска с неконтролируемым АД на фоне предыдущей терапии в реальных условиях.

Тройные комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами ангиотензиновых рецепторов, амлодипина и диуретиков, как правило, хорошо переносятся, и рандомизированные исследования показали, что 2 тройные комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ и амлодипин/олмесартан/ГХТ имели аналогичные нежелательные реакции у пациентов с гипертензией II стадии. Большинство зарегистрированных нежелательных реакций были легкой или умеренной интенсивности, и никаких дополнительных рисков, кроме тех, которые определены ранее, не наблюдалось при длительном лечении. Чаще всего сообщалось о нежелательных реакциях с тройной комбинацией: головокружении, периферических отеках и головной боли. В целом все комбинации с антагонистами ангиотензиновых рецепторов имеют одинаковую безопасность и переносимость, хотя в последнее время некоторые проблемы вызваны олмесартаном – сообщалось о повышенном риске серьезных энтеропатий, хотя и очень редко (1/10 тыс.). Энтеропатия может быть связана с такими симптомами, как тяжелая или хроническая диарея и значительная потеря массы тела, и может потребовать госпитализации [2, 3].

Даже для тройных комбинаций доступен выбор между различными дозами компонентов. Таким образом, в доступных тройных (и двойных) комбинациях в таблетке можно использовать как амлодипин, так и соответствующий антагонист ангиотензиновых рецепторов вплоть до их максимальных доз. Например, выбор ГХТ во всех комбинациях ограничен 12,5 или 25 мг. В этом контексте интересно отметить, что дозы ГХТ 50–100 мг в день заметно более эффективны для снижения АД и успешно использовались в прошлом. Однако в последнее время эти более высокие дозы ГХТ не применяются, чтобы избежать дозозависимых биохимических и метаболических побочных эффектов, таких как гипокалиемия, гипонатриемия, гипериурикемия и, возможно, резистентность к инсулину.

АГ требует пожизненного лечения. Поэтому важно обеспечить соблюдение режима лечения и рассмотреть экономическую эффективность долгосрочной терапии. Кроме того, продемонстрировано, что несоблюдение рекомендаций по лечению или плохая приверженность предсказывают более высокие уровни АД по сравнению с соблюдением схемы терапии. Комбинированная терапия упрощает антигипертензивные схемы, уменьшая ежедневный прием количества таблеток и приводит к улучшению приверженности пациентов по сравнению с комбинированными схемами с несколькими таблетками. Улучшение приверженности может в конечном итоге привести к лучшему результату, что продемонстрирова-

но в нескольких исследованиях. Показано, что комбинированная терапия с 3 антигипертензивными препаратами выгодна для пациента и клинициста, так как обеспечивает соблюдение большим режима терапии и его приверженности лечению. Метаанализ, сравнивающий двойную комбинированную терапию и 2 отдельных таблеток, продемонстрировал, что комбинированная терапия привела к значительному повышению комплаентности.

Исследование, проведенное в Германии, с применением амлодипина/валсартана/ГХТ, в котором приняли участие 7101 пациент и 905 врачей, показало, что примерно 1/2 пациентов желали приобрести комбинированные препараты, чтобы уменьшить количество таблеток. Наконец, реальные данные показывают, что комбинация амлодипин/валсартан/ГХТ связана с уменьшением использования ресурсов здравоохранения по сравнению с применением отдельных форм [1, 2].

В заключение следует отметить, что комбинированная терапия, которая включает препараты из классов, имеющих дополнительное действие, является выгодной с точки зрения снижения АД и контроля, особенно у пациентов с высоким риском, и может быть связана с улучшением переносимости. Назначение комбинированной терапии способно повысить приверженность лечению. Это соответствует основным рекомендациям по гипертензии, которые рекомендуют 2 или более гипертонических препарата с дополнительными механизмами действия для контроля АД в фиксированной комбинации для улучшения приверженности терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Düsing R, Waeber B, Destro M. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a review of the evidence. *J Hum Hypertens* 2017; 31: 501–10. DOI: 10.1038/jhh.2017.5
2. Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clin Pharmacol Drug Development* 2017; 6 (1): 9–18. DOI: 10.1002/cpdd.309
3. Webster R, Salam A. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka. *JAMA* 2018; 320 (6): 566–79. DOI: 10.1001/jama.2018.10359
4. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet* 2015; 386: 801–12. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61468-9
5. Calhoun DA, Lacourciere Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *Hypertension* 2009; 54: 32–9.
6. Oparil S, Melino M, Lee J et al. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodipine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicenter, randomized, double-blind, 12-week, parallel-group study. *Clin Ther* 2010; 32: 1252–69.
7. Maladkar M, Verma VK, Narsikar KA et al. Triple drug combination of telmisartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in the treatment of essential hypertension. *OJIM* 2012; 2: 67–71.
8. Ferdinand KC, Weitzman R, Israel M et al. Efficacy and safety of aliskiren-based dual and triple combination therapies in US minority patients with stage 2 hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 102–13.

Информация об авторах / Information about the authors

Пинчук Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7877-4407

Орлова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4293-3285

Tatiana V. Pinchuk – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7877-4407

Natalia V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vrach315@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4293-3285

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020