

DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.65-68

Новая фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина. «Три в одном» – путь к улучшению результатов терапии артериальной гипертензии

Е.А.Темникова[✉]

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

[✉]temnikovaomsk@mail.ru

Ведение пациентов с артериальной гипертензией остается сложной проблемой даже при использовании современных гипотензивных препаратов. Причины недостаточного контроля уровня артериального давления при лечении различны. Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов улучшает результаты терапии, влияя на различные патогенетические механизмы повышения артериального давления и нивелируя контррегуляторные эффекты, возникающие при лечении каждым из компонентов комбинации. Применение фиксированных комбинаций значительно повышает приверженность пациентов лечению. Новая фиксированная тройная комбинация периндоприла, индапамида, амлодипина расширяет терапевтические возможности лечения артериальной гипертензии. Эффективность применения каждого из компонентов и их сочетания доказана в крупных международных исследованиях.

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

Для цитирования: Темникова Е.А. Новая фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина. «Три в одном» – путь к улучшению результатов терапии артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 65–68. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.65-68

A new fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine. "Three in one" is the way to improve the results of arterial hypertension treatment

[Review]

Е.А.Темникова[✉]

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

[✉]temnikovaomsk@mail.ru

For citation: Temnikova E.A. A new fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine. "Three in one" is the way to improve the results of arterial hypertension treatment. Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 65–68. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.65-68

Abstract

The management of patients with arterial hypertension is a difficult problem even if use the modern antihypertensive drugs. The reasons of the inadequate control to arterial pressure level during the treatment are different. The application fixed combinations of antihypertensive drugs improves the results of therapy, weigh with separate pathogenetic mechanisms of blood pressure increasing and the counterregulatory effects of the treatment each components of the combination. The use of fixed combinations significantly increases patient adherence to treatment. A new fixed triple combination of perindopril, indapamide, amlodipine expands therapeutic options for the treatment arterial hypertension. The effectiveness of the use of each of the components and their combination is proved in large international studies.

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

Название резюме Всемирной организации здравоохранения по проблеме артериальной гипертензии (АГ) «Безмолвный убийца, глобальный кризис общественного здравоохранения» наглядно демонстрирует значение проблемы АГ для общества.

Негативная роль АГ в развитии заболеваний сердца и сосудов и ее вклад в сердечно-сосудистую смертность сегодня хорошо известны [1–3]. Однако результаты медицинской помощи при АГ в реальной практике остаются неудовлетворительными, хотя выявление повышенного артериального давления (АД) не представляет сложности на любом уровне и в любых условиях оказания медпомощи, а в арсенале врача имеются средства, доказавшие свою антигипертензивную эффективность и положительное влияние на прогноз и качество жизни пациентов. Число пациентов, достигающих при лечении не просто снижения АД, а его целевого уровня (что и определяет их прогноз жизни), недостаточно во всем мире [4, 5]. Так, в международном исследовании Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE), проводившемся в 17 различных по уровню благосостояния и социальному устройству странах, только 32,5% лиц, получавших терапию АГ, добивались при лечении целевых показателей АД. При этом 30,8% лечившихся уже использовали 2 лекарственных средства и более [4]. В России, по различным эпидемиологическим данным, только у

22,7–23,9% пациентов, принимавших антигипертензивные препараты (АГП), достигался целевой уровень АД. Наряду с этим доля лиц, использовавших несколько АГП, оказалась даже выше, чем в зарубежных публикациях [6–8]. Среди респондентов Проспективного фармакоэпидемиологического многоцентрового исследования ПИФАГОР IV 38,6% лечившихся принимали комбинацию из 2, а 28,4% – комбинацию 3 АГП и более [9]. Низкую эффективность терапии частично могут определять ряд объективных причин.

Развитие АГ у большинства пациентов происходит при участии нескольких патофизиологических механизмов. Соответственно воздействию только на один механизм может не обеспечить контроля АД. К тому же даже при назначении правильно подобранного современного препарата компенсаторный ответ организма с активацией контррегуляторных путей при подавлении ведущего звена патогенеза может нивелировать его гипотензивную эффективность.

Современный пациент с АГ имеет несколько дополнительных факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сопутствующую патологию, которые также влияют на прогноз жизни. В упоминавшемся исследовании ПИФАГОР IV дополнительные ФР ССЗ и сопутствующие заболевания имели 90% лиц с АГ. Особенно часто коморбидные заболевания и состояния отмечаются среди пациентов с АГ

старших возрастных групп. При этом и абсолютное, и относительное число населения старшего возраста растет. Рациональный выбор антигипертензивной терапии (АГТ) при множественной патологии и физиологических возрастных изменениях является крайне сложной задачей [10].

Кроме объективных, не зависящих от врача и пациента проблем подбора АГТ существуют и играют значительную роль в низкой эффективности лечения «человеческие факторы»:

- Со стороны медперсонала – терапевтическая инертность врача с вытекающей из этого задержкой изменения схем лечения при недостаточном контроле АД, недостаточное наблюдение пациента, плохое знание рекомендаций по лечению.
- Со стороны пациента главным «человеческим фактором», препятствующим достижению необходимых результатов терапии, является низкая приверженность лечению.

По данным разных исследователей, до 50% больных АГ самостоятельно прекращают лечение, назначенное врачом. Применение нескольких АГП, сложные схемы их назначения увеличивают частоту отказа от лечения [11–15].

В России в случае необходимости приема многокомпонентной терапии у пациентов традиционно возникает вопрос о побочных эффектах препаратов. Причем предубеждение против использования нескольких лекарственных средств одновременно касается только таблетированных препаратов. Психологически даже при осознании больным необходимости лечения отрицательную роль играет именно количество назначенных ему таблеток. Этот страх часто не воспринимается врачами всерьез. Современная медицина предполагает необходимость коррекции всех модифицируемых ФР и лечения сопутствующих заболеваний у пациентов с АГ для улучшения прогноза, что требует, как правило, многокомпонентной терапии. Таким образом, назначение нескольких препаратов является обычной терапевтической практикой.

Досада при предписании постоянного приема нескольких пероральных препаратов при лечении хронических заболеваний – обычная, знакомая всем врачам реакция пациента. Традиционно длительное время медицинское сообщество воспринимало пациента как некий пассивный субъект, который безоговорочно выполняет предписания врача, так как именно врач является главным и единственным экспертом по состоянию здоровья больного. Но если не понять и не принять во внимание психологические, культурные, социальные, индивидуальные и другие особенности пациента, то и сам пациент точно так же не будет брать во внимание врачебные рекомендации. По замечательному совету Дейла Карнеги необходимо «уметь встать на позицию другого человека и понять, что нужно ему, а не вам». Следуя такому совету, при лечении АГ врачу необходимо:

- использовать максимально простые схемы лечения;
- применять удобные для пациента длительно действующие препараты с минимально выраженными побочными эффектами;
- подбирать оптимальные, по возможности фиксированные лекарственные комбинации.

При внешней простоте последний прием (использование фиксированных комбинаций) оказался настолько действенным, что начиная с 2007 г. в Европейских рекомендациях настоятельно рекомендуется к исполнению. Подчеркивается, что большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов, а препараты с фиксированными дозами АГП в 1 таблетке улучшают приверженность лечению и контроль АД [16]. По данным метаанализа эффективности применения фиксированных комбинаций, использование фиксированной комбинации препаратов всегда приводило к увеличению степени соблюдения рекомендаций по сравнению с той же «свободной» комбинацией на 26% [17]. С точки зрения пациента применение фиксированных комбинаций уменьшает «лекарственную нагрузку». И не только. Следуя упомянутому ранее совету Д.Карнеги, мож-

но просто попытаться «встать на позицию» пациента, который даже при приеме всех назначенных препаратов в одно время должен учесть особенности приема каждого препарата: один выпить до еды, другой – во время, третий – после, запить различными напитками, глотать целиком или разжевывая, выполнить другие рекомендации по приему препарата. Такое ежедневное исполнение назначений при любых жизненных обстоятельствах – действительно сложная задача.

Появление новых фиксированных комбинаций всегда увеличивает вероятность достижения желаемого результата при лечении АГ. Особый интерес в последнее время вызывает трехкомпонентная АГТ с фиксированной комбинацией препаратов. Для пациентов в этом случае достигаются: значительное упрощение режима терапии, улучшение приверженности за счет «уменьшения нагрузки количеством таблеток», потенциальное уменьшение стоимости отдельных препаратов в фиксированной комбинации.

Для врача потенциально важно несколько патофизиологических обоснований назначения комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами. Такая комбинация всегда рациональна. При ее использовании возможно воздействие на разные звенья патогенеза АГ. Правильно подобранные компоненты снижают побочные эффекты друг друга и нейтрализуют контррегулирующие механизмы, активизирующиеся действием другого лекарственного вещества.

Предполагается, что применение трех АГП с различными механизмами действия приводит к большему снижению АД, чем увеличение доз при комбинации любых двух из этих трех препаратов [17–21]. Как пример рациональной тройной комбинации в международных рекомендациях по АГ приводится сочетание блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция (АК) и диуретика в эффективных дозах. При объединении препаратов из этих групп достигается мощное комплексное действие на патофизиологические звенья АГ с одновременным значимым уменьшением побочных эффектов каждого. АК и диуретик обеспечивают натрийуретический эффект и стимулируют активность ренина, тогда как блокатор ренин-ангиотензиновой системы ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [16, 22].

Представителем такой комбинации является новый препарат Трипликсам («Лаборатории Сервье», Франция), содержащий периндоприла аргинин, амлодипина бесилат и индапамид. Каждое из этих лекарственных веществ хорошо известно и является в своем классе одним из наиболее изученных и эффективных.

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) длительного действия с доказанными антигипертензивной эффективностью и положительным влиянием на прогноз. Выраженная органопroteкция при использовании препарата и его дополнительные плейотропные эффекты (уменьшение ригидности артериальной стенки, снижение центрального систолического и пульсового давления, редукция некальцинированных бляшек), вероятно, обусловлена особой активностью в отношении тканевого отдела ренин-ангиотензин-альдостероновой системы за счет высокого коэффициента липофильности.

Доказательная база препарата включает крупнейшие, хорошо знакомые исследования: The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators (EUROPA), Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study (PROGRESS), Action in Diabetes and VAScular disease – Preterax and DiamicroN MR Controlled Evaluation (ADVANCE) и др. Хорошо известны антиишемическое действие препарата при стабильной ишемической болезни сердца, его церебро- и нефропротективные эффекты. Применение периндоприла приводит не только к снижению сердечно-сосудистой смертности, но и уменьшению общей смертности [23–25].

Тиазидоподобный диуретик индапамид не только оказывает мягкое диуретическое действие, но и вызывает прямой вазодилатирующий эффект. Его преимуществом является большая

нескольких вариантов доз фиксированной комбинации дает возможность использовать Трипликсам в различных клинических ситуациях. Использование совместно периндоприла, индапамида и амлодипина не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным употреблением, что особенно значимо для практики с учетом длительного периода полувыведения каждой из трех молекул и возможности адекватного контроля АД при однократном приеме в течение 24 ч. У Трипликсама отмечается хорошая переносимость.

Для врача назначение препарата Трипликсам с тройной комбинацией имеет как минимум три преимущества: применение рациональной комбинации у пациентов высокого и очень высокого риска, выраженный стойкий антигипертензивный эффект при назначении, доказанное улучшение прогноза. Для пациента использование Трипликсама дает не менее трех выгод: максимально простой режим приема с уменьшением визуальной «лекарственной нагрузки», хорошую переносимость лечения, хороший контроль АД.

Литература/References

- WHO. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2224–60.
- Lawes CM, Hoorn SV, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008; 371: 1513–8.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
- Ikeda N, Sapienz D, Guerrero R et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bull World Health Organ* 2014; 92 (1): 10–9.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных АГ. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhermakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zabolevaniy v rossijskoi populiatsii bol'nykh AG. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2014; 13 (4): 4–14. / Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A. et al. Arterial'naya gipertoniiya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSe. *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2014; 13 (4): 4–14. [in Russian]
- Оганов Р.Г., Константинов В.В., Тимофеева Т.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G., Konstantinov V.V., Timofeeva T.N. et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимova Э.Э. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L., Alimova E.E. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия у пациентов с артериальной гипертонией. *Системные гипертензии*. 2010; 7 (2): 6–10. / Chazova I.E., Ratova L.G. The combination therapy in patients with arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (2): 6–10. [in Russian]
- Oganov RG, Pogossova GN, Koltunov IE et al. Hypertensives in Russia are interested in a healthier lifestyle: results of the RELIF multicenter study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (2): 224–32.
- Шальнова С.А., Балабанова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–60. / Shal'nova S.A., Balabanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial'naya gipertoniiya: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniya sredi naseleniya Rossijskoi Federatsii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2006; 4: 45–60. [in Russian]
- Hosie J, Wiklund I. Managing hypertension in general practice: can we do better? *J Hum Hypertens* 1995; 9: S15–8.
- Конради А.О. Значение приверженности к терапии в лечении кардиологических заболеваний. *Справочник поликлинического врача*. 2007; 6: 8–11. / Konradi A.O. Znachenie priverzhennosti k terapii v lechenii kardiologicheskikh zabolevaniy. *Handbook for Practitioners Doctors*. 2007; 6: 8–11. [in Russian]
- Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Мелик-Оганджян Г.Ю., Соколова О.Ю. Приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний: проблема врачей и пациентов. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2009; 8 (4): 98–102. / Pogossova G.V., Koltunov I.E., Melik-Ogandzhanian G.Yu., Sokolova O.Yu. Priverzhennost' k lecheniyu serdечно-sosudistykh zabolevaniy: problema vrachei i patsientov. *Kardiovask. terapiya i profilaktika*. 2009; 8 (4): 98–102. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz R et al. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Pankar S, Messerli FH. Messerli Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.
- Epstein BJ, Shah NK, Borja-Hart N. Management of hypertension with fixed-dose triple-combination treatments. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013; 7: 246–59.
- Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12: 869–78.
- Elijovich F, Laffer C. A role for single-pill triple therapy in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 231–40.
- Black HR. Triple fixed-dose combination therapy. Back to the past. *Hypertension* 2009; 54: 19–22.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2014; 32: 3–15.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
- Tropeano A, Boutouyrie P, Pannier B et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48 (1): 80–6.
- Barrios V, Escobar C. Which thiazide to choose as add-on therapy for hypertension? *Integr Blood Press Control* 2014; 7: 35–47.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108 (9): 710–7.
- Pitt B, Byington RP, Furberg CD. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators. Circulation* 2000; 102 (13): 1503–10.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR 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 (ASCOT-BPLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (948): 895–906.
- Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, Yildiz OB. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013; 15: 193–200.
- Toth K. 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.
- Pall D, Szanto I, Szabo Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide. *Srin Drug Investig* 2014; 34: 701–8.
- Nedogoda SV, Stojanov VJ. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol Ther* 2017; 6 (1): 91–104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Темникова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: temnikovaomsk@mail.ru