

Привалова Е. В., Лишута А. С.

 Φ ГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA)

Ключевые слова: СМАД; показатели метаболизма; неинтервенционное исследование; офисное артериальное давление; трехкомпонентная фиксированная комбинация.

Ссылка для цитирования: Привалова Е.В., Лишута А.С. Антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина: клиническая эффективность в амбулаторной практике (обсуждение результатов исследования PETRA). Кардиология. 2018;58(11):63–71.

Резюме

 Θ ффективное лечение больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) является первоочередной задачей современной кардиологии. Два основных фактора определяют успешность ее решения – достижение целевых уровней артериального давления (АД) и формирование приверженности к проводимой терапии. В связи с этим у большинства пациентов для успешного лечения требуется назначение комбинации антигипертензивных препаратов, воздействующих на разные органы-мишени. Накопленный опыт свидетельствует, что около 30% пациентов нуждаются в комбинированной терапии тремя препаратами из разных фармакологических классов с целью достижения долгосрочного контроля АД. Поэтому обсуждение результатов исследования PETRA , в котором дана оценка эффективности контроля $\operatorname{A\Delta}$ при использовании назначаемых 1 раз в день различных дозировок периндоприла, индапамида и амлодипина в составе трехкомпонентной фиксированной комбинации, в клинической практике представляет большой интерес. В этом исследовании оценивались результаты измерений офисного АД и данные суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у амбулаторных пациентов. В этом 3-месячном проспективном наблюдательном открытом исследовании, которое проводилось в 997 медицинских центрах в Венгрии, получены и проанализированы данные 11209 пациентов с АГ (женщин 47,6%). Среднее офисное АД на исходном этапе составило $156,58\pm16,10/$ $91,\!56\pm 9,\!33$ мм рт. ст., а средняя давность А Γ составила $9,\!48\pm 7,\!19$ года. После перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина среднее офисное ${
m A}{
m A}$ снизилось на ${
m 24,81\pm15,47/11,41\pm9,90}$ мм рт. ст. (р<0,0001). На заключительном визите дозировка компонентов в составе трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина составила у 45,1% пациентов 5/1,25/5 мг, у 33,5% пациентов -10/2,5/5 мг, у 21,4%пациентов – 10/2,5/10 мг. СМАД было проведено у 76 человек. Среднее АД за 24 ч снизилось с $155,51\pm17,43/85,28\pm11,48$ до $134,63\pm12,51/77,83\pm8,99$ мм рт. ст. (p<0,0001). Через 3 мес исследования было выявлено статистически (p<0,0001) и клинически значимое улучшение целого ряда показателей метаболизма, в частности, уровней общего холестерина (–8,6%), холестерина липопротеинов низкой плотности (-11,4%), триглицеридов (-12,1%) и глюкозы в крови натощак (-6,6%). Таким образом, за 3 мес исследования PETRA была подтверждена 24-часовая антигипертензивная эффективность трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина как по результатам измерений офисного АД, так и по данным СМАД. Эта лекарственная комбинация может представлять собой новую возможность в лечении пациентов с АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД на фоне предшествующей двухкомпонентной комбинированной терапии, и полностью соответствует концепции «одной таблетки» для формирования приверженности к терапии.

Privalova E. V., Lishuta A. S.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF A TRIPLE FIXED-DOSE COMBINATION OF PERINDOPRIL, INDAPAMIDE, AND AMLODIPINE: CLINICAL EFFECTIVENESS IN AMBULATORY PRACTICE (RESULTS OF THE PETRA STUDY)

Keywords: ambulatory blood pressure monitoring; metabolic parameters; non-interventional study; office blood pressure; triple fixed combination



For citation: Privalova E. V., Lishuta A. S. Antihypertensive Efficacy of a Triple Fixed-Dose Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: Clinical Effectiveness in Ambulatory Practice (Results of the PETRA Study). Kardiologiia. 2018;58(11):63–71.

SHMMARY

Most patients with arterial hypertension (AH) for successful long-term blood pressure (BP) control require combination of antihypertensive drugs acting on various target organs. Accumulated experience shows that about 30% of patients require combination therapy with 3 drugs from different pharmacological classes. Efficacy of BP control in real clinical practice with the use of various doses of perindopril, indapamide, and amlodipine as components of taken once-daily triple fixed combination was assessed in the 3-months prospective observational open-label PETRA study. In this study data of office BP measurements and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) were obtained from 11209 ambulatory patients (47.6% women) with AH. Initial mean office BP (BPmoff) was 156.58±16.10/91.56±9.33 mm Hg, AH duration – 9.48±7.19 years. After switching to triple fixed dose combination of perindopril, indapamide, and amlodipine BPmoff decreased by 24.81±15.47/11.41±9.90 mm Hg (p<0.0001). Doses of perindopril, indapamide, and amlodipine in combination at the final visit were 5/1.25/5, 10/2.5/5, and 10/2.5/10 mg. 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) was carried out in 76 patients. Mean 24-hour BP lowed from mean 155.51±17.43/85.28±11.48 down to 134.63±12.51/77.83±8.99 mm Hg (p<0.0001). Clinically relevant improvement of a number of parameters of metabolism occurred after 3 months of the study (in particular, lowering of levels of total and low-density lipoprotein cholesterol [-8.6 and -11.4%, respectively], triglycerides [-12,1%], fasting blood glucose [-6.6%]). Thus, results of the PETRA study confirmed 24-hour long antihypertensive efficacy of triple fixed dose combination of perindopril, indapamide, and amlodipine. This drug combination can present novel possibility in treatment of patients with AH who have not achieved target BP values on preceding dual combination therapy and fully corresponds with the single pill concept for formation of adherence to therapy.

Эффективное лечение больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) является первоочередной задачей современной кардиологии, поскольку два основных фактора определяют успешность ее решения – достижение целевых уровней артериального давления (АД) и формирование приверженности к проводимой терапии. В рекомендациях по лечению АГ, представленных на ЕЅН (2018), определены основные задачи в лечении больных АГ и способы их решения. Так, в решении проблем достижения целевых уровней АД и формирования приверженности к терапии предложена концепция «одной таблетки», а так как для большинства больных необходима комбинированная терапия, то применение фиксированных комбинаций – это путь к успеху.

В развитии эссенциальной АГ участвует множество факторов, таких как увеличение объема циркулирующей крови и повышение общего периферического сопротивления сосудов наряду с патологически высокой активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Крупные международные исследования у пациентов с АГ предоставили доказательства того, что достижение стабильного целевого АД возможно только при одновременном назначении как минимум двух или трех антигипертензивных препаратов [1,2]. Например, на момент завершения исследования ASCOT большинство пациентов нуждались в комбинированной терапии двумя или тремя антигипертензивными препаратами для достижения желаемого целевого АД [2,3]. В исследовании ACCOMPLISH около $\frac{1}{3}$ участников в дополнение к двухкомпонентной комбинированной терапии получали еще один антигипертензивный препарат [4]. Как минимум 30% пациентов нуждаются в одновременном назначении лекарственных препаратов разных фармакологи-

ческих классов с целью достижения контроля $A\Delta$ на длительном этапе [5].

Доказательства уменьшения риска развития сердечнососудистых осложнений (ССО) были получены в основном в исследованиях, проводившихся с использованием комбинаций ингибитора ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (или блокатора рецепторов ангиотензина – БРА) и диуретика, либо ингибитора АПФ и антагониста кальция [6].

Применение трехкомпонентной комбинации ингибитора АПФ, диуретика и антагониста кальция – рациональная и рекомендуемая тактика лечения [6, 7]. Однако имеется значительная неоднородность представителей одного и того же фармакологического класса антигипертензивных препаратов, например, влияние на метаболизм, продолжительность действия или растворимость в жирах. С учетом этого такие препараты, как периндоприл, индапамид и амлодипин выделяются среди других препаратов классов ингибиторов АПФ, диуретиков и антагонистов кальция. В частности, показано, что эти препараты уменьшают сердечнососудистую заболеваемость и смертность при применении в виде монотерапии или при сочетании друг с другом.

Исследование EUROPA, проведенное с участием более 12 тыс. пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), которые наблюдались на протяжении менее 4,2 года, подтвердило пользу назначения периндоприла с целью дополнительной «защиты» в дополнение к той, которая обеспечивается на фоне стандартной терапии. В этом исследовании риск достижения комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда или внезапная смерть) снизился на 20% (p=0,0003) [8]. Результаты клинических исследований и мета-ана-



лизов свидетельствуют, что препараты, действующие на РААС, не эквивалентны по своим кардиопротективным свойствам [9]. В исследование PROGRESS были включены более 6 тыс. пациентов с АГ или нормальным АД, которые недавно перенесли инсульт или транзиторную ишемическую атаку. К концу периода наблюдения длительностью в среднем 4 года у пациентов, получавших периндоприл в комбинации с индапамидом, риск повторного инсульта снизился по сравнению с таковым в группе плацебо на 43% (p<0,0001) [10]. В исследовании ADVANCE, проведенном с участием 11 тыс. пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и АГ или нормальным АД, имевших повышенный риск развития ССО, применение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида ассоциировалось с уменьшением общей смертности на 14% (p=0,03) [11]. Результаты исследования HYVET у лиц старше 80 лет с АГ показали, что применение индапамида в виде монотерапии или в комбинации с периндоприлом привело к достоверному снижению риска развития фатального инсульта на 39% (р=0,05) и риска смерти от любой причины на 21% (р=0,02) за почти 2-летний средний период наблюдения [12]. Помимо своего прямого вазодилатирующего действия амлодипин также оказывает благоприятное действие на атеросклеротически пораженные сосуды. Это доказано во многих исследованиях, в частности, в исследовании CAMELOT у пациентов с ИБС, у которых амлодипин замедлил прогрессирование атеросклеротического процесса и снизил риск развития ССО [13]. Применение амлодипина позволило достичь достоверного снижения риска развития основных ССО, как при монотерапии у пациентов с АГ и высоким риском (исследование ALLHAT), так и при его использовании в комбинации с ингибитором АПФ (исследования ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH) [4, 14, 15]. Таким образом, трехкомпонентная фиксированная комбинация, представленная в препарате трипликсам, является одной из наиболее рациональных и включает лекарственные средства с доказанным положительным влиянием на различные этапы сердечно-сосудистого континуума.

Основной целью 3-месячного многоцентрового проспективного наблюдательного открытого клинического исследования PETRA была оценка эффективности контроля $A\Delta$ при помощи трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в разных дозировках 1 раз в день (препарат Covercard Plus 5/1,25/5; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг) в условиях повседневной клинической практики в Венгрии. Дополнительными целями были переносимость лечения и изменения лабораторных показателей за период наблюдения.

Об эффективности применения трехкомпонентной фиксированной комбинации судили на основании изме-

нений $A\Delta$ от исходных уровней, а также по пропорции пациентов, достигших целевого $A\Delta$. У всех лиц целевым считали уровень $A\Delta$ менее 140/90 мм рт. ст.

АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли на приеме у врача на исходном этапе, через 1 и 3 мес. АД измеряли в соответствии с рекомендациями Европейского общества по АГ (ESH), выпущенными в 2013 г., при этом врачи или медицинские сестры использовали валидизированные тонометры с осциллометрическим методом измерения АД.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и лабораторные исследования проводили в начале и в конце 3-месячного периода наблюдения. Мониторирование АД осуществляли при помощи устройств Meditech ABPM-04 или ABPM-05, которые были валидизированы Британским обществом по АГ и Ассоциацией по совершенствованию медицинских инструментов. Мониторирование АД начинали утром. Измерения проводили каждые 15 мин в дневное время и каждые 30 мин в ночное время. Вычисляли значения систолического и диастолического АД, ЧСС за 24 ч, в дневное и ночное время. В числе расчетных показателей оценивали также процент времени, в течение которого АД превышало норму (140/90 мм рт. ст. в дневное время и 120/80 мм рт. ст. в ночное время).

Для оценки влияния на параметры метаболизма регистрировали уровни глюкозы в крови натощак, гликированного гемоглобина ($\mathrm{HbA}_{\mathrm{lc}}$), общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, калия в сыворотке, натрия в сыворотке, креатинина в сыворотке и мочевой кислоты, а также скорость клубочковой фильтрации.

Критериями включения в исследование были:

- 1. амбулаторное лечение пациентов, мужчин и женщин, в возрасте старше 18 лет;
- 2. использование женщинами репродуктивного возраста безопасного и эффективного метода контрацепции или постпенопауза в течение не менее 1 года;
- $_{3}$. проведение у пациентов терапии по поводу легкой, умеренной или тяжелой эссенциальной А Γ ;
- 4. нормальное давление у пациентов, если у них антигипертензивное лечение можно упростить путем перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию.

Критерии исключения: противопоказания к использованию периндоприла, амлодипина или индапамида. Переносимость и безопасность лечения оценивали на основании числа зарегистрированных клинически значимых нежелательных явлений.

Полученные в исследовании данные анализировали при помощи методов описательной статистики в соответствии со стандартами Европейского союза по качествен-



ной клинической практике/Международной конференции по гармонизации. Объединение данных и интерпретацию результатов статистического анализа клинических и лабораторных показателей осуществляло независимое статистическое агентство (Planimeter Ltd). Для оценки непрерывных переменных проводили дисперсионный анализ с повторными измерениями, а для оценки качественных переменных использовали критерии Фридмана или Мак Немара.

Исследование было проведено в период с ноября 2015 г. по июнь 2016 г. в 997 центрах. Данные, полученные от 11 209 пациентов, обрабатывали и анализировали после завершения исследования (47,6% женщин). Средний возраст больных составил возраст 60,74 \pm 10,38 года, рост 170,08 \pm 8,43 см, масса тела 85,13 \pm 16,23 кг, индекс массы тела 29,31 \pm 4,97 кг/м². АГ 1, 2 и 3-й степени согласно рекомендациям ESH (2013) была выявлена у 32,9, 44,7 и 11,1% пациентов соответственно (табл. 1).

Распространенность различных факторов риска развития ССО и сопутствующих заболеваний была высокой в исследуемой популяции: дислипидемия имелась у 52,5%, ожирение – у 31,7%, сахарный диабет – у 25,6% и стабильная ИБС – у 15,8% участников.

Перед включением в исследование среднее АД в исследуемой популяции составило $156,58\pm16,1/91,56\pm9,33$ мм рт. ст., а давность АГ – $9,48\pm7,19$ года. Средняя ЧСС достигала $78,54\pm9,23$ уд/мин. К концу 3-го месяца после перехода на трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина среднее офисное АД снизилось на $24,81\pm15,47/11,41\pm9,90$ мм рт. ст., а ЧСС – на $5,36\pm8,32$ уд/мин (p<0,0001). Выраженность снижения офисного АД коррелировала с исходным уровнем АД на всех стадиях АГ. В частности, у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени офисное систолическое/диастолическое АД снизилось соответственно на $17,52\pm9,49/8,40\pm7,52$, $30,27\pm9,88/13,49\pm8,70$ и $46,32\pm14,89/21,66\pm11,47$ мм рт. ст. (p<0,0001; рис. 1).

Целевое АД было достигнуто у 72,8% участников. Для достижения этой цели врачи-исследователи предпочли дозировку трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин 5/1,25/5 мг у 45,1% пациентов (рис. 2).

СМАД было проведено у 76 пациентов. Лечение с применением трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин в течение 3 мес привело к снижению среднего 24-часового АД с $155,51\pm17,43/85,28\pm11,48$ до $134,63\pm12,51/77,83\pm8,99$ мм рт. ст. (p<0,0001). Величина изменения АД, зарегистрированного с помощью СМАД, зависела от исходных уровней АД: у пациентов с АГ 1, 2 и 3-й степени среднее 24-часовое АД снизилось соответственно на $16,81\pm13,39/6,19\pm8,12$, $21,10\pm15,03/5,94\pm10,63$ и

 $26,36\pm17,27/11,50\pm10,01$ мм рт. ст. Средние значения 24-часового дневного и ночного АД достоверно уменьшились (рис. 3).

Процент времени с повышенным АД достоверно уменьшился с $60,17\pm26,65$ до $32,67\pm29,54$, в том числе по систолическому АД – с $60,17\pm26,65$ до $32,67\pm29,54$, по диастолическому АД – с $29,33\pm15,44$ до $9,4\pm11,53$ (p<0,0001).

При анализе метаболического профиля за 3 мес исследования отмечено улучшение целого ряда показателей метаболизма. В частности, наблюдалось статистически и клинически значимое уменьшение уровней общего холестерина на 8,6%, холестерина липопротеинов низкой плотности на 11,4%, триглицеридов на 12,1%, глюкозы крови натощак на 6,6% (p<0,0001). Кроме того, были выявлены достоверные положитель-

Таблица 1. Характеристики обследованных больных на момент включения в исследование

Параметр	Абс. число	%						
Пол								
• мужской	5868	52,4						
• женский	5341	47,6						
Возраст, годы								
• <40	381	3,4						
• 40–49	1297	11,6						
• 50–59	2798	25,0						
• 60–69	4288	38,3						
• 70–79	2445	21,8						
Степень АГ								
 лица с нормальным АД (<140/90 мм рт. ст.) 	1271	11,3						
• 1-я	3685	32,9						
• 2-я	5010	44,7						
• 3-я	1243	11,1						
Факторы риска								
• дислипидемия	5885	52,5						
• курение	3845	34,3						
• ожирение	3558	31,7						
• гиперурикемия	2201	19,6						
• отягощенный семейный анамнез	2123	18,9						
• нарушение гликемии натощак	1305	11,6						
• нарушение толерантности к глюкозе	447	4,0						
Сопутствующие заболевания								
• сахарный диабет	2870	25,6						
• стабильная ИБС	1770	15,8						
• метаболический синдром	1054	9,4						
• заболевание периферических сосудов	1032	9,2						
• транзиторная ишемическая атака/инсульт в анамнезе	974	8,7						
• хроническая сердечная недостаточность	484	4,3						
• заболевание почек	480	4,3						
• острый инфаркт миокарда	426	3,8						
АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертония;								

 $A\Delta$ – артериальное давление; $A\Gamma$ – артериальная гипертония; ИБC – ишемическая болезнь сердца.



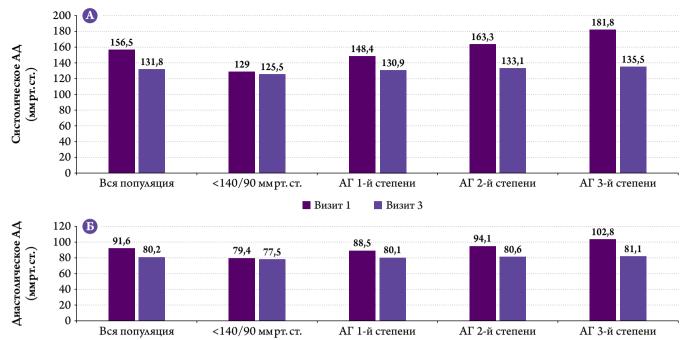


Рис. 1. Динамика среднего офисного систолического (А) и диастолического (Б) АД с 1-го по 3-й визит.

 $A\Delta$ – артериальное давление, $A\Gamma$ – артериальная гипертензия.

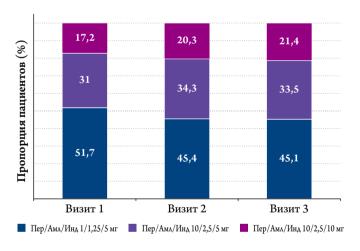


Рис. 2. Частота использования различных дозировок трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин.

Пер – периндоприл; Амл – амлодипин; Инд – индапамид.

ные изменения уровней HbA_{1c} на 6,5% и мочевой кислоты в сыворотке на 6,1% (табл. 2).

Благоприятные метаболические эффекты трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина подтверждаются положительной динамикой лабораторных показателей, а также отсутствием изменения числа пациентов, получавших гиполипидемические средства (66,1%) или сахароснижающие средства (39,2%) за 3 мес исследования.

Всего за время исследования зарегистрировано 65 нежелательных явлений у 55 пациентов. Из них 3 были клинически значимыми нежелательными явлениями, однако ни одно из них не было связано с изучаемой лекарственной комбинацией. Нежелательные явления были расценены лечащими врачами как связанные с лечением у 51 пациента. Наиболее частыми побочными эффектами были отеки ног (n=11; 0,07%), непродуктивный кашель

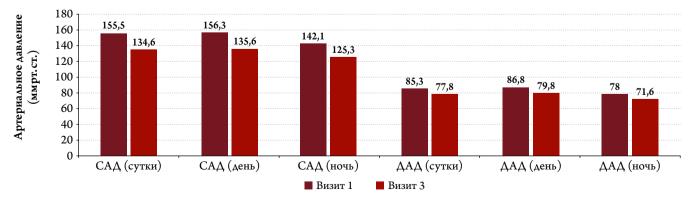


Рис. 3. Изменение дневного и ночного АД по данным СМАД.

CAA – систолическое артериальное давление; AAA – диастолическое артериальное давление; CMAA – суточное мониторирование артериального давления.



Таблица 2. Динамика лабораторных показателей на фоне применения трехкомпонентной фиксированной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин

Показатель	Норма	Визит 1	Визит 3	Изменение	%	p
Общий холестерин, ммоль/л	2084	5,67±1,17	5,17±0,89	-0,49±0,86	-8,6	<0,0001
Холестерин $\Lambda B\Pi$, ммоль/л	1175	1,35±0,44	1,38±0,42	0,03±0,34	2,2	0,0001
Холестерин Λ Н Π , ммоль $/$ л	901	3,15±0,99	2,79±0,87	-0,36±0,74	-11,4	<0,0001
Калий, ммоль/л	1815	4,38±0,48	4,35±0,47	-0,03±0,50	-0,7	0,0001
Глюкоза, ммоль/л	2151	6,35±1,82	5,93±1,32	-0,42±1,25	-6,6	<0,0001
HbA _{1c} , %	920	7,41±6,82	6,93±6,19	-0,48±7,84	-6,5	<0,0001
Триглицериды, ммоль/л	2018	2,15±1,14	1,89±1,82	-0,26±1,90	-12,1	<0,0001
Мочевая кислота, мкмоль/л	1797	325,50±80,06	305,75±63,78	-19,75±59,08	-6,1	<0,0001
Натрий, ммоль/л	1671	140,37±3,97	139,77±7,59	-0,60±7,57	-0,4	0,0115
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	1511	74,14±15,64	74,95±15,18	0,81±8,12	1,1	<0,0001
Креатинин сыворотки, ммоль/л	1776	87,30±23,39	86,94±22,54	-0,37±14,38	-0,4	0,2051

 $\Lambda B\Pi$ – липопротеины высокой плотности; $\Lambda H\Pi$ – липопротеины низкой плотности; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин;

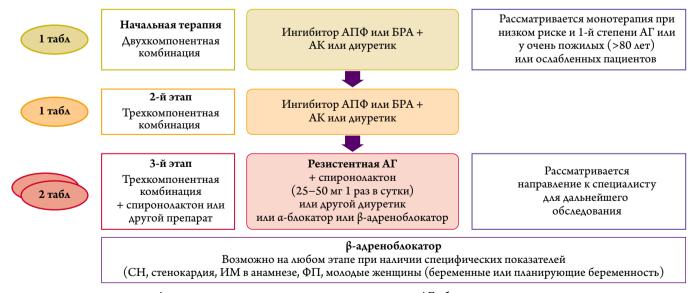
СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

(n=6; 0,04%), тахикардия (n=5; 0,03%), головокружение (n=4; 0,03%) и артериальная гипотензия (n=3; 0,02%).

Результаты исследования РЕТRА дают ценную информацию об эффективности комбинации трипликсам. Высокая частота (72,8%) достижения больными в амбулаторной практике целевых уровней АД при использовании технологии «одна таблетка» (трехкомпонентная антигипертензивная терапия), несомненно, может стать реальным путем повышения приверженности больных к лечению. Эти результаты становятся еще более ценными в связи с включением данных по СМАД в дополнение к измерениям офисного АД, хотя выборка лиц с оценкой АД на протяжении 24 ч была небольшой.

Согласно эпидемиологическим данным, представленным на ESH (2018), более 1 млрд человек имеют АГ.

Поскольку население стареет и имеет более сидячий образ жизни, глобальная распространенность АГ будет расти, и число больных АГ достигнет 1,5 млрд к 2025 г. Повышенное АД является лидирующей глобальной причиной преждевременной смерти, достигнув почти 10 млн смертей в 2015 г., 4,9 млн из-за ИБС и 2,5 млн вследствие инсульта. АГ является также главным фактором риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий, снижения когнитивных способностей. Однако достижение целевых уровней АД в европейской популяции остается ниже 50% от леченных больных, а большинство из них нуждаются не в моно-, а в комбинированной терапии. Поэтому в качестве первого шага рекомендована начальная двухкомпонентная комбинированная тера-



Алгоритм лечения приемлем также для пациентов с $A\Gamma$ -обусловленным поражением органов, цереброваскулярными заболеваниями, сахарным диабетом, заболеваниями периферических артерий

Рис. 4. Стратегия фармакотерапии при неосложненной АГ [16].

 $A\Gamma$ – артериальная гипертензия; $A\Pi\Phi$ —ангиотензинпревращающий фермент;

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II; АК – антагонист кальция; СН – сердечная недостаточность.



нечинать с более низоих доз и под мерицинским контролем. В течение первого месяца тералии регулярный контроль кондентрации глюком в плазме вкрови у/или при наличии глюком должне и пределения высокая на пределения высокая пределения высокая на пределения высокая на пределения высокая на пределения высокая на пределения высокая высокая пределения высокая пределения высокая пределения высокая высокая пределения высокая высокая пределения высокая высокая пределения высокая пределения высокая пределения высокая высокая пределения высокая высокая пределения высокая высокая высокая пределения высокая высокая пределения высокая высокая высокая высокая высокая пределения высокая высокая

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.





пия в «одной таблетке», которая обеспечивает быстрый и эффективный контроль АД (рис.4). Следующий шаг – трехкомпонентная комбинация, которая также должна быть в «одной таблетке». Это дает возможность для прагматичного и упрощенного подхода к лечению, улучшению значений АД для всех пациентов, с уменьшением «бремени таблеток», так как низкая приверженность с «многотаблеточным» лечением также являются главными факторами плохого контроля АД.

Реальная потребность в трехкомпонентной терапии достаточно велика. По результатам международного опроса i-SEARCH среди пациентов, получавших лечение по поводу АГ, 30% лиц были на монотерапии, тогда как 40% получали двухкомпонентную и еще 30% – трехкомпонентную комбинацию антигипертензивных препаратов [17]. На момент завершения исследования SCOPE 49% пожилых лиц с АГ получали как минимум 3 антигипертензивных препарата с целью улучшения контроля АД [18]. Эти факты и клинический опыт демонстрируют, что значительное число пациентов с АГ нуждаются в комбинированной терапии с назначением нескольких препаратов, и это обосновывает разработку и использование трехкомпонентных (фиксированных) комбинаций предпочтительных антигипертензивных средств [5].

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Department of Hospital Therapy № 1 Privalova Elena V. – MD, PhD, professor, E-mail: ev privalova@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Ábrahám G., Dézsi C. A. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. Adv Ther 2017;34 (7):1753– 1763. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1.
- Bakris GL. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes. Am J Med 2004;116 (5A): 30S – 38S.
- 3. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
- 4. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417–2428.
- Gradman A. H. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010;12:869–878.
- 6. Mancia G., Robert Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for themanagement of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34:2159–2219.

Антигипертензивная эффективность, благоприятные метаболические эффекты и превосходная переносимость трехкомпонентной комбинации периндоприл/индапамид/амлодипин, выявленные в исследовании РЕТКА, были также получены в ряде неинтервенционных исследований (например, PAINT и PIANIST) [19, 20]. Вдобавок к усиленному антигипертензивному действию от этой комбинации также можно ожидать более существенного уменьшения риска развития ССО. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования ADVANCE, в котором уменьшение риска смерти было более выраженным (на 28%), чем в группе плацебо у пациентов, получавших антагонист кальция в виде дополнения к базовой терапии периндоприлом и индапамидом [21].

Таким образом, ознакомившись с результатами исследования PETRA, включившего более 11 тыс. пациентов с АГ, можно констатировать, что врач, получив в свое распоряжение трехкомпонентную фиксированную комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина, способен решить проблемы лечения АГ на самом современном уровне, используя высокие технологии создания приверженности к терапии у этих больных.

- 7. NICE. Clinical guideline 127. Hypertension in adults: diagnois and management. http://www.nice.org.uk/guidance/CG127/NICEGuidance. Доступ: ноябрь 2016 г.
- 8. 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;362:782–788.
- Dézsi C.A. Differences in the clinical effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a critical review of the evidence. Am J Cardiovasc Drugs 2014;14 (3):167–173.
- 10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033–1041.
- 11. 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;370:829–840.
- 12. Beckett N. S., Peters R., Fletcher A. E. et al. (HYVET): Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887–1898. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.



- 13. Nissen S. E., Tuzcu E. M., 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;292 (18):2217–2226.
- 14. ALLHAT. 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 (23):2981–2997.
- 15. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.
- 16. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018;39 (33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- 17. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M. et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. J Hum Hypertens 2010;24:336–344.

- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003;21:875–886.
- Páll 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;34:701–708.
- 20. Tóth 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 (2):137–145.
- 21. Chalmers J., Arima H., Woodward M. et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Hypertension 2014;63 (2):259–264.

Поступила 27.07.18 (Received 27.07.18)