

Приверженность, безопасность, эффективность – три кита лечения артериальной гипертензии фиксированными комбинациями

Блинова Н.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова», ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Более 1,4 миллиарда людей во всем мире страдают артериальной гипертензией (АГ), из них менее 15% эффективно контролируют артериальное давление (АД), что является основной причиной смерти во всем мире. В странах с низким и средним уровнем дохода более 70% пациентов, получающих антигипертензивную терапию, имеют неконтролируемое течение АГ. Одной из основных причин плохого контроля АД является низкая приверженность пациентов к лечению. Применение фиксированных комбинаций двух или более антигипертензивных препаратов потенциально могут улучшить показатели контроля АД, не увеличивая риска развития побочных эффектов, и тем самым могут предотвратить развитие сердечно-сосудистых осложнений неконтролируемого течения АГ.

Преимуществами фиксированных комбинаций компании Канонфарма Продакшн являются доказанная биоэквивалентность референтным препаратам, хорошая переносимость, удобство в применении и более низкая стоимость по сравнению с оригинальными препаратами. Фиксированные комбинации фирмы Канонфарма Продакшн представлены несколькими двух- и трехкомпонентными комбинациями АГП в различных дозировках, что облегчает выбор врача при назначении и эскалации антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, антигипертензивные препараты, валсартан

Об авторе: Блинова Наталья Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, тел. +7 (495) 414-61-86, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Авторский вклад. Автор подтверждает соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE.

Конфликт интересов и финансирование статьи. Публикация подготовлена при информационной и финансовой поддержке компании Канонфарма Продакшн, что не повлияло на мнение автора. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов автор не заявлял.

Для цитирования: Блинова Н.В. Приверженность, безопасность, эффективность – три кита лечения артериальной гипертензии фиксированными комбинациями. Системные гипертензии. 25 декабря 2024;21(4):121-127. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-121-127>

REVIEW

Adherence, safety, efficacy – three pillars of hypertension treatment with fixed dose combinations

Nataliya V. Blinova

E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Objective. To globally more than 1.4 billion people have hypertension, of whom less than 15% have their blood pressure appropriately controlled (BP), and that is the leading cause of death globally. In low- and middle-income countries, more than 70% of the treated patients have uncontrolled hypertension. One of the major reasons for poor control is reliable patient adherence to treatment. Fixed-dose combinations, which incorporate two antihypertensive drugs or more can improve control rates BP without increasing the risk of adverse events, and can thereby prevent complications of uncontrolled hypertension.

The advantages of fixed combinations from Canonpharma Production are proven bioequivalence to reference drugs, good tolerability, ease of use and lower cost compared to original drugs. Fixed combinations from Canonpharma Production are represented by several two- and three-component combinations of antihypertensive drugs in various dosages, which help physician to prescribe and escalate antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, arterial hypertension, fixed combinations, antihypertensive drugs, valsartan

Conflict of Interest and funding for the article. Manuscript was prepared with the Canonpharma Production informational and financial support that did not impact on author's opinion. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

Authors' contributions. The author confirms that her authorship complies with the international ICMJE criteria.

About the author: Nataliya V. Blinova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Department of Hypertension, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, tel. +7 (495) 414-61-86, e-mail: nat-cardio1@ya.ru, ORCID: 0000-0001-5215-4894

For citation: Nataliya V. Blinova. Adherence, safety, efficacy – three pillars of hypertension treatment with fixed dose combinations. Systemic Hypertension. December 25, 2024;21(4):121-127 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-4-121-127>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 10.09.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 02.12.2024

Несмотря на значительные достижения в здравоохранении за последние полвека, глобальное бремя сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) продолжает расти. ССЗ являются основной причиной смертности во всем мире, а артериальная гипертензия (АГ) – одним из самых ранних факторов риска ССЗ, реализуя свое негативное действие практически на всех стадиях сердечно-сосудистого континуума [1]. Артериальное давление (АД) может контролироваться у большинства пациентов с АГ, учитывая имеющийся в настоящее время большой выбор антигипертензивных препаратов (АГП). Однако по данным крупных эпидемиологических исследований цель контроля АД часто не достигается. Результаты исследования EUROASPIRE, в котором основную долю составили пациенты с АГ и высоким риском развития ССЗ, показали, что лишь 42% лиц достигли рекомендуемых целевых уровней АД на фоне приема АГП [2]. Аналогичные данные были получены в исследовании ЭС-СЕ-РФ3 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации (РФ). Третье обследование), где обследована представительная выборка населения 15 регионов РФ 35-64 лет (n=28611). Стандартизованная по возрасту эффективность лечения АГ в РФ составила 44,0%, статистически значимо преобладая у женщин, принимающих АГП, в сравнении с мужчинами: 48,2% против 37,4% соответственно [3]. Несмотря на то, что доля пациентов, получающих эффективное лечение АГ в российской популяции 35-64 лет, выросла с 2012-2014 гг. по 2020-2022 гг. – с 27,4 до 38,2% среди мужчин и с 38,2 до 49,2% среди женщин, проблема контроля АГ в России и во всем мире остается нерешенной [3]. Важность контроля АД подчеркивается в другом исследовании американских коллег, в котором было обнаружено, что у пациентов с АГ, принимающих антигипертензивную терапию (АГТ), но не контролирующихся уровень АД, риск смертности от всех причин и от ССЗ был выше по сравнению с лицами без АГ [4].

Основными факторами, которые могут способствовать плохому контролю АД, являются клиническая инертность, несоблюдение врачами клинических рекомендаций и низкая приверженность пациентов к лечению [5]. Доказано, что низкая приверженность к АГТ ассоциировалась с более высоким риском сердечно-сосудистых (СС) событий и смерти. Так, мета-анализ 44 проспективных исследований, включающий данные почти двух миллионов пациентов, принимавших лекарственные препараты по поводу лечения ССЗ, показал, что высокая приверженность к АГТ снижает риск общей смертности на 29% [6]. В итальянском исследовании, в которое было включено 18 806 пациентов с впервые диагностированной АГ, оценивалась приверженность к АГТ и сравнивалась с риском возникновения острых СС событий.

Приверженность пациентов была разделена на 3 категории: высокая (доля охваченных дней $\geq 80\%$), промежуточная (доля охваченных дней 40-79%) и низкая (доля охваченных дней $\leq 40\%$). У пациентов с высокой приверженностью риск развития острых СС событий был на 38% ниже, по сравнению с пациентами с низкой приверженностью [7].

По данным Всероссийского скрининга АГ 2023 были проанализированы основные причины пропуска АГТ. Самым частым аргументом был "прием по необходимости" (47,2%), а каждый третий пациент забывал принимать препарат (30,4%). При этом большинство пациентов принимали двух- или трехкомпонентную АГТ в свободных комбинациях [8].

В актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению пациентов с АГ унифицирован алгоритм инициации АГТ и большинству пациентов показано назначение комбинированной двойной терапии, основанной на выборе препаратов из трех основных классов АГП: (1) блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), включающих два подкласса блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); (2) блокаторы кальциевых каналов (БКК); (3) тиазидные диуретики (ТД) и тиазидоподобные диуретики (ТПД) [9,10]. Лишь небольшой группе пациентов можно рассмотреть монотерапию на старте лечения – это лица в возрасте старше 80 лет, ослабленные пациенты и пациенты низкого риска. Необходимо отметить, что больше 80% пациентов с АГ относятся к группе высокого и очень высокого риска.

В 2005 г. в Руководстве по артериальной гипертензии под редакцией академика Е.И. Чазова и профессора И.Е. Чазовой уже были сформулированы преимущества использования таких лекарственных форм как фиксированные комбинации [11]. В конце 1990-х годов были инициированы первые исследования, в которых сравнивалась эффективность фиксированных комбинаций с монотерапией и с применением свободных комбинаций АГП в различных дозировках [12,13]. В исследовании PEARL AMBP пациенты с неконтролируемым течением АГ были обследованы с помощью суточного мониторинга АД, по данным которого было показано, что фиксированная комбинация периндоприла/амлодипина привела к более эффективному, безопасному и устойчивому 24-часовому контролю АД пациентов с АГ, не контролируемой на фоне терапии ИАПФ или БКК по отдельности или их свободной комбинацией [14]. В последующем Gupta A.K. и соавторы провели метаанализ 15 исследований (9 клинических исследований, 6 – ретроспективных когортных исследований) у пациентов с АГ, где сравнивали различные режимы приема АГП: 20 267 пациентов получали фиксированные комбинации, 13 242 пациента – соответствующие свободные комбинации. Продол-

жительность наблюдения составила от нескольких месяцев до 5 лет. Применение фиксированных комбинаций привело к лучшему контролю АД, отмечалось меньшее число побочных эффектов и увеличение приверженности к назначенной терапии по сравнению с использованием свободных комбинаций АГП [15]. В ретроспективном исследовании английских ученых была проанализирована частота развития СС осложнений в течение 5 лет у пациентов с АГ, принимающих фиксированные комбинации АГП (n=9929) в сравнении с пациентами (n=18665) на терапии свободными комбинациями. В группе приема свободных комбинаций наблюдалось значительно больше СС событий, чем в группе, получавшей лечение фиксированными комбинациями: 13,6% против 8,3% соответственно [16].

Известно, что важную роль в улучшении прогноза пациентов с АГ играет помимо достижения целевых уровней АД стабильность их поддержания в течение суток, а именно низкая суточная вариабельность АД [17]. Достижение стабильного контроля АД возможно при использовании в фиксированной комбинации препаратов длительного действия, что позволяет контролировать АД в ночное время при недостаточном его снижении ночью, а также утренние подъемы АД даже при пропуске утренней дозы. Стабильный контроль АД может быть достигнут при максимальной длительности действия обоих препаратов в составе фиксированной комбинации, а также когда один из препаратов обладает максимальной продолжительностью, а другой препарат не дает 24-часового контроля, например, при комбинации валсартана с амлодипином. Важное значение имеет и соотношение пиковых концентраций препаратов, входящих в фиксированную комбинацию. Так, пиковая концентрация валсартана фиксируется через 2-3 часа после приема, а амлодипина – через 6-12 часов [18].

Ряд последующих исследований также продемонстрировали преимущества применения фиксированных комбинаций, что несомненно нашло выражение в клинических рекомендациях Европейского общества по артериальной гипертензии в 2018 году, где обоснована необходимость у подавляющего большинства пациентов с момента инициации лечения не только использовать комбинированную терапию, но и отдавать предпочтение фиксированным комбинациям АГП [17]. Российские кардиологи солидаризировались с европейскими коллегами, что было отражено в клинических рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии 2019 года и национальных клинических рекомендациях 2020 года по диагностике и лечению пациентов с АГ [10,19].

Применение фиксированных комбинаций изначально устраняет три основных фактора плохого контроля АД: клиническую инертность, несоблюдение врачами клинических рекомендаций и низкую приверженность пациентов к лечению. Одним из существенных преимуществ фиксированных комбинаций является снижение клинической инертности в контроле АГ, поскольку два препарата будут назначаться и их дозы будут титроваться, при необходимости, одновременно. Другой положительной стороной является исключение возможности использования нерациональных и непредпочтительных комбинаций АГП. Ключевым преимуществом применения фиксированных комбинаций двух или трех АГП является уменьшение числа принимаемых таблеток, простота назначения, что в свою очередь приводит к повышению приверженно-

сти пациентов к лечению и увеличению числа пациентов контролируемых АД. Положительные результаты лечения фиксированными комбинациями также связывали с взаимным потенцированием антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, и уменьшением частоты возникновения побочных эффектов и нежелательных явлений. Лучшая переносимость лечения также способствует повышению приверженности к ней [18]. Кроме того, фиксированные комбинации позволяют удобно объединить два и более АГП с взаимодополняющими механизмами действия в одной таблетке, и тем самым исключают возможность пропуска приема второй таблетки в свободной комбинации по причине забывчивости пациента или в ситуации, когда один препарат закончился, и пациент откладывает его покупку по той или иной причине, оставаясь долгое время на монотерапии. Применение фиксированных комбинаций этот риск нивелирует.

С практической точки зрения клинические данные показали, что использование фиксированных комбинаций по сравнению со свободными комбинациями в долгосрочной перспективе может быть экономически более эффективным, в виду лучшего контроля АД, снижения риска развития СС осложнений и как следствие приведет к снижению расходов в системе здравоохранения.

Предыдущие исследования доказали, что низкая приверженность к АГТ ассоциирована с повышенным риском СС осложнений и смертности. Преимущество фиксированных комбинаций в виде улучшения приверженности к терапии реализовалось в позитивном влиянии на риск возникновения СС-исходов у пациентов с АГ.

Так, в ретроспективном исследовании START были проанализированы данные 57 998 пациентов, получавших комбинированную АГТ в период с 2012 по 2018 год, период наблюдения составлял минимум 1 год. Пациентам были назначены свободные (n=28 999) или фиксированные комбинации (n=28 999) с блокаторами РАС: Валсартан + Амлодипин (n=10 801), Кандесартан + Амлодипин (n=1026), Рамиприл + Амлодипин (n=15 349), Амлодипин + Валсартан + Гидрохлоротиазид (n=1823). Исходно все группы были сопоставимы по клиническим характеристикам. В результате было показано, что назначение фиксированных комбинаций АГП статистически значимо связано с более низкой частотой СС-событий и общей смертности по сравнению с терапией свободными комбинациями, что обосновывает более широкое их внедрение в повседневную клиническую практику [20].

По состоянию на январь 2023 года на рынке США было доступно 29 фиксированных комбинаций АГП [21]. В настоящее время в Европе доступны следующие фиксированные комбинации АГП: ИАПФ + ТД, ИАПФ + ТПД, ИАПФ + петлевой диуретик, ИАПФ + БКК, БРА + ТД, БРА + БКК, антагонист минералкортикоидных рецепторов + ТД, антагонист минералкортикоидных рецепторов + петлевой диуретик, β-адреноблокаторы + ТД, β-адреноблокаторы + тиазидоподобный диуретик, β-адреноблокаторы + ИАПФ, БКК + ТПД, ИАПФ + ТПД + БКК, БРА + ТПД + БКК [22].

В настоящее время в России есть целая линейка фиксированных комбинаций различных классов АГП компании Канонфарма Продакшн, которые соответствуют рекомендованной стратегии комбинированной двойной терапии лечения пациентов с АГ и предоставляют врачу возможность выбора не только сочетания классов препаратов, но и

необходимых дозировок, что помогает осуществлять персонализированный подход к каждому пациенту.

Преимуществами фиксированных комбинаций компании Канонфарма Продакшн являются хорошая переносимость, удобство в применении и доказанная биоэквивалентность референтным препаратам (рис. 1). Кроме того, необходимо отметить более низкую стоимость комбинированного дженерика по сравнению с оригинальными препаратами, которая может отличаться в 10 раз. Это крайне актуально в рамках решения проблемы приверженности к терапии, так как по данным Всероссийского скрининга пациенты пропускают приём препаратов из-за их высокой стоимости почти в 2 раза чаще, чем из-за побочных эффектов [8].

Фиксированные комбинации фирмы Канонфарма Продакшн представлены несколькими двух- и трехкомпонентными комбинациями АГП в различных дозировках. На первом этапе в рамках двухкомпонентной терапии возможно выбрать из комбинаций ИАПФ и БКК (Амлодипин + Периндоприл Канон), ИАПФ и ТПД (Индапамид + Периндоприл Канон), БРА и БКК (Амлодипин + Валсартан Канон) или БРА и ТД (Валсартан + Гидрохлортиазид Канон). При недостижении целевых уровней АД на фоне двойной АГТ необходима интенсификация лечения в виде перехода к трехкомпонентной терапии блокатором РАС с БКК и ТД/ТПД. Для этого предусмотрена тройная комбинация Амлодипин + Валсартан + Гидрохлортиазид Канон.

Амлодипин+Валсартан+Гидрохлортиазид Канон: биоэквивалентность (а)

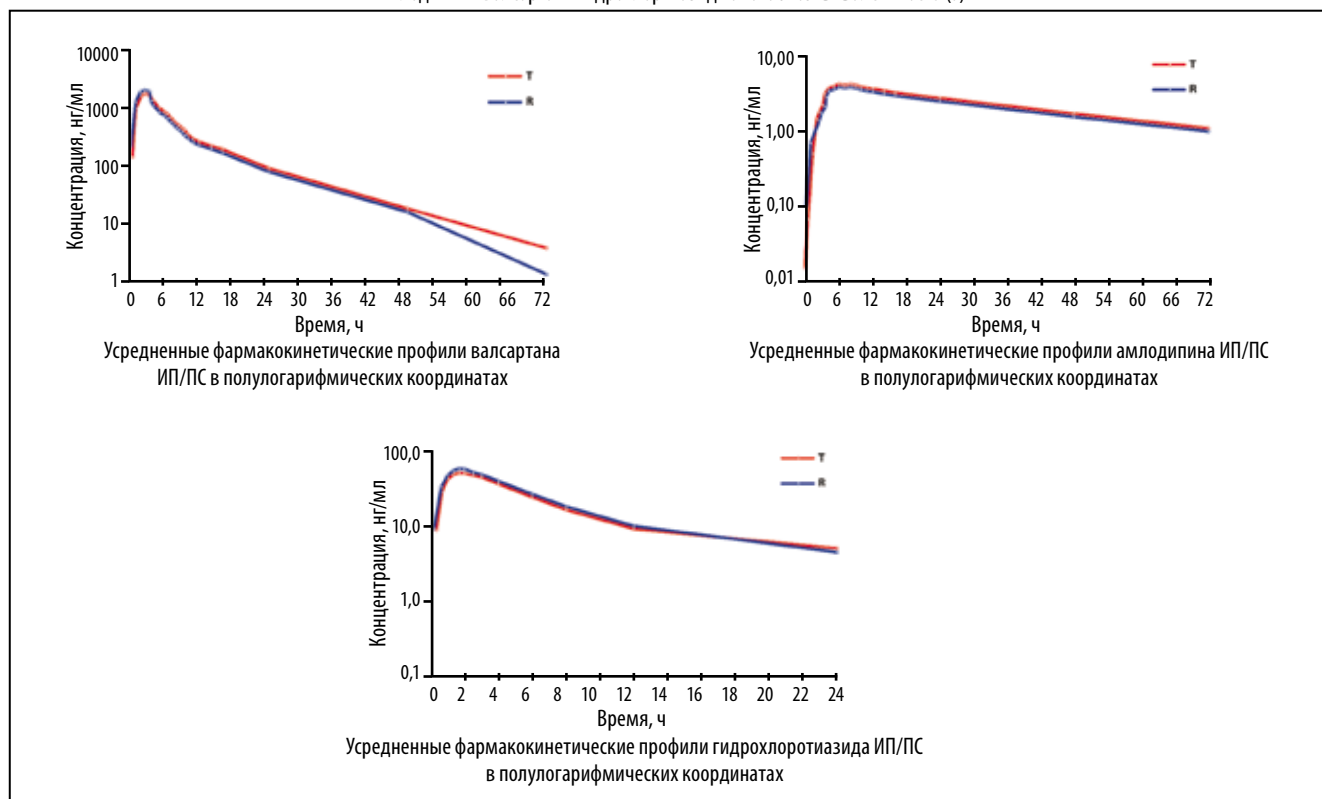


Рисунок 1. Часть 1. Биоэквивалентность фиксированных комбинаций Канонфарма Продакшн по сравнению с оригинальными комбинациями [https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy]

Figure 1. Part 1. Bioequivalence of fixed combinations of Canonpharma Production compared to original combinations [https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy]

(а) Одноцентровое, открытое, рандомизированное, двухпериодное, с двумя последовательными приёмами, перекрёстное исследование относительной биодоступности и биоэквивалентности препарата Амлодипин + Валсартан + Гидрохлортиазид Канон, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и препарата Ко-Эксфорж®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев при приёме натощак. Дата начала и окончания исследования 07.12.2020–31.12.2021. Номер и дата РК 683 07.12.2020

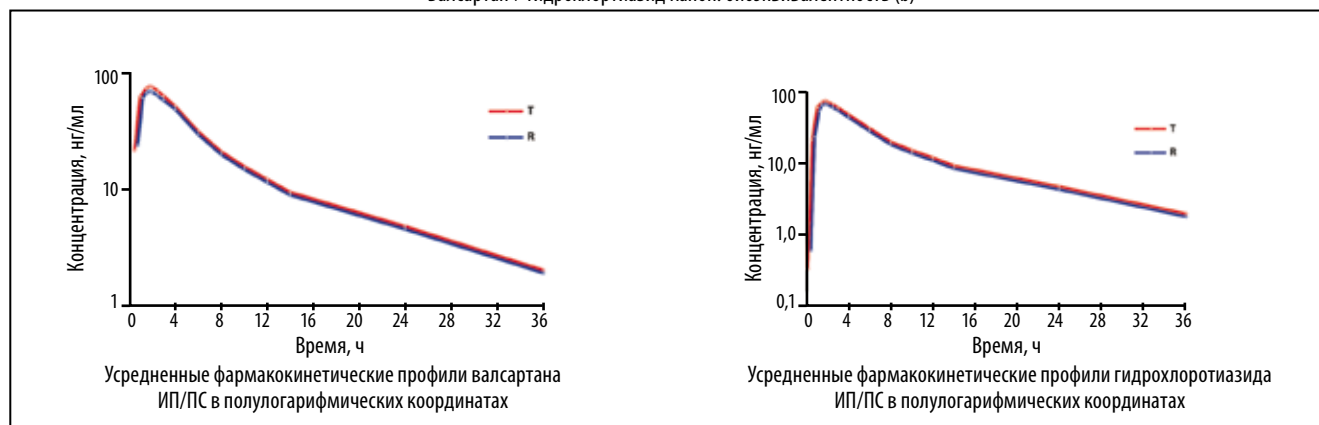
(б) Открытое, рандомизированное, перекрёстное, двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Валсартан + Гидрохлортиазид Канон, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 160 мг + 12,5 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и препарата Ко-Диован®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 160 мг + 12,5 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев при приёме натощак. Дата начала и окончания исследования 30.06.2021–31.12.2021. Номер и дата РК 329 30.06.2021

(с) Открытое, рандомизированное, перекрёстное, двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственного препарата Амлодипин + Валсартан Канон, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 160 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и препарата Эксфорж®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг + 160 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария) у здоровых добровольцев при приёме натощак. Дата начала и окончания исследования 11.01.2021–31.12.2021. Номер и дата РК 4 11.01.2021

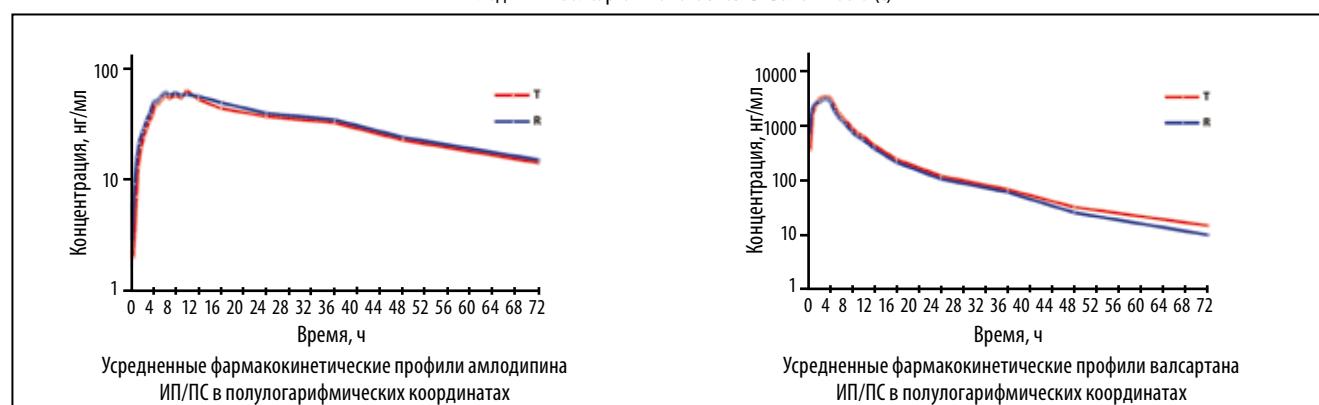
(д) Открытое, рандомизированное, перекрёстное, двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Индапамид + Периндоприл Канон, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и препарата Нолипрел® А Би-форте, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг (Лаборатории Сервье, Франция) у здоровых добровольцев при приёме натощак

(е) Открытое, рандомизированное, перекрёстное, двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Индапамид + Периндоприл Канон, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и препарата Нолипрел® А Би-форте, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 2,5 мг + 10 мг (Лаборатории Сервье, Франция) у здоровых добровольцев при приёме натощак

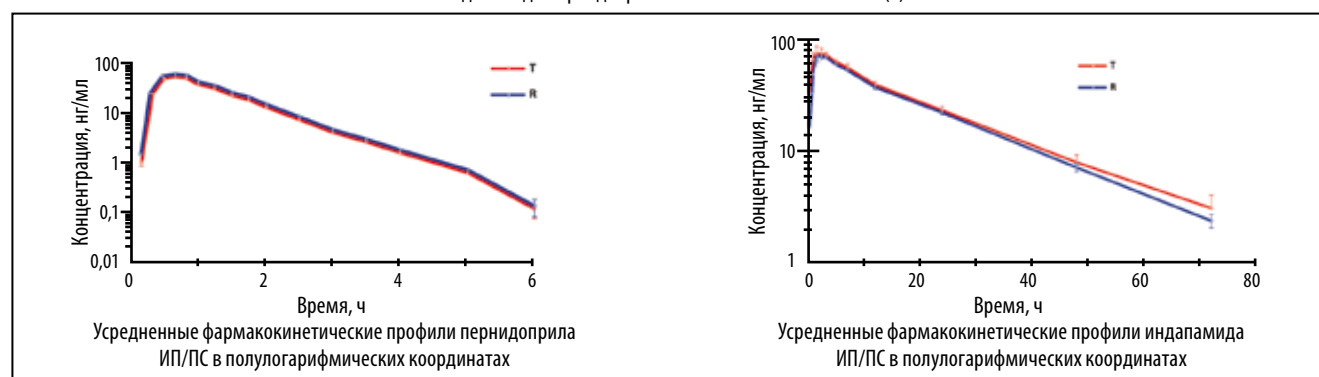
Валсартан+ Гидрохлортиазид Канон: биоэквивалентность (b)



Амлодипин+Валсартан Канон: биоэквивалентность (c)



Индапамид+Периндоприл Канон: биоэквивалентность (d)



Амлодипин+Периндоприл Канон: биоэквивалентность (e)

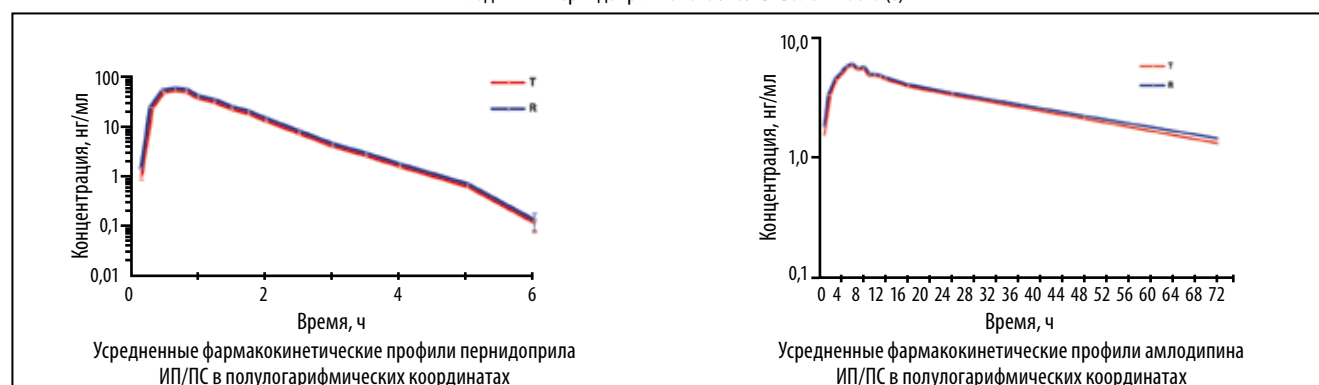


Рисунок 1. Часть 2. Биоэквивалентность фиксированных комбинаций Канонфарма Продакшн по сравнению с оригинальными комбинациями [https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy]

Figure 1. Part 2. Bioequivalence of fixed combinations of Canonpharma Production compared to original combinations [https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy]

Необходимо отметить, что данная трёхкомпонентная комбинация является одной из самых изученных в рандомизированных клинических исследованиях. В работе Calhoun D.A. и соавторов оценивались эффективность и безопасность данной тройной терапии у пациентов с АГ 2-3 степени. Пациенты были случайным образом распределены в 1 из 4 групп: трёхкомпонентная комбинация и три варианта двухкомпонентной терапии (валсартан/гидрохлоротиазид, амлодипин/валсартан, амлодипин/гидрохлоротиазид). В результате тройная комбинированная терапия значительно превосходила все двойные комбинации в снижении как систолического АД, так и диастолического АД (все $p < 0,0001$). Кроме того, значительно больше пациентов на тройной терапии достигли целевых уровней АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) по сравнению с каждой двойной терапией (70,8% против 48,3% в группе валсартан/гидрохлоротиазид, 54,1% в группе амлодипин/валсартан и 44,8% в группе амлодипин/гидрохлоротиазид, $p < 0,0001$ для всех групп сравнения). Преимущества тройной терапии по сравнению с двойной терапией наблюдались независимо от возраста, пола, расы, этнической принадлежности или исходного среднего систолического АД [23]. В других исследованиях также продемонстрирован более высокий уровень контроля АД на фоне терапии комбинацией амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид по сравнению с монотерапией или двухкомпонентной терапией [24].

Потребность в наличии трехкомпонентных фиксированных комбинаций в последние годы только увеличивается. Это обусловлено ростом числа пациентов с резистентным течением АГ. В ряде исследований было показано, что для достижения контроля систолического АД менее 140 мм рт. ст. ряду пациентов требовалось назначение трех и более АГП [25].

В исследовании ACCOMPLISH изучали эффективность и безопасность терапии двумя фиксированными комбинациями: блокатора РАС и амлодипина против блокатора РАС и гидрохлоротиазида у пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Обе комбинации были сопоставимо эффективны в контроле АД. Через 6 месяцев наблюдения целевых уровней АД достигли 73% пациентов в общей группе. Однако у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД) этот показатель был значительно ниже и составил 43%, а у пациентов с хронической болезнью почек 3-5 стадии – 40% [25]. Таким образом, в этом исследовании практически 30% пациентов в целом по группе требуется назначение третьего АГП для контроля АД, а в группе пациентов с СД – каждому второму.

Можно выделить группы пациентов, потенциально претендующие на терапию тройной комбинацией АГП на начальных этапах лечения. Во-первых, это пациенты с ожирением, метаболическими нарушениями и СД. Доказано, что характер течения АГ у данной категории пациентов имеет ряд особенностей, которые значительно затрудняют достижение контроля АД, и нередко приводит к развитию резистентной АГ [26,27]. Второй группой пациентов, которым можно рассмотреть назначение тройной терапии на ранних сроках лечения, являются лица с исходно высокими цифрами АД – АГ 3 степени. Одна из тяжелых групп пациентов с АГ – это резистентная АГ, которая требует приема как минимум четырех АГП, включая спиронолактон, и препаратов для коррекции факторов риска, что увеличивает нагрузку таблетками на пациента. Применение фиксирован-

ных тройных комбинаций облегчить режим приема АГТ и повысит приверженность у данной категории пациентов.

Важным достоинством фиксированных комбинаций является факт, что увеличение числа представителей антигипертензивных классов от монотерапии до применения трехкомпонентной комбинации возможно без увеличения числа принимаемых таблеток (рис. 2).

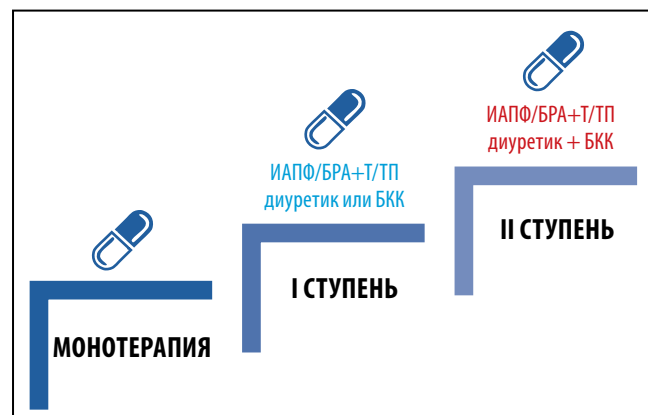


Рисунок 2. Преимущество фиксированной комбинации [собственный рисунок]

Figure 2. The advantage of a fixed combination [own drawing]

Несмотря на существующие актуальные клинические рекомендации, менее 20% пациентов с АГ принимают АГП в виде фиксированных комбинаций [28]. Такой маленький процент можно объяснить определенными обстоятельствами. В настоящее время на пути применения фиксированных антигипертензивных комбинаций в реальной практике существует много препятствий. Основной причиной низкого охвата их применения является тот факт, что фиксированные комбинации не входят в формуляры многих учреждений и в списки жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов, что делает сложным их назначение пациентам в стационаре и льготным категориям граждан. Свободные комбинации могут быть использованы также по организационным соображениям, в частности с целью обеспечения доступности препаратов для пациента. Кроме того, часто играет роль индивидуальный субъективный фактор – у пациента, долгое время принимающего АГТ, формируются привычки и предпочтения, которые ему бывает сложно изменить.

Но несмотря на это, необходимо максимально использовать потенциальную пользу применения фиксированных антигипертензивных комбинаций для улучшения приверженности к лечению и как следствие эффективного контроля АД. Данные формы лекарственных препаратов обеспечивают безопасность и эффективность терапии, что улучшает психологический настрой пациента на лечение и повышает приверженность к нему, что в свою очередь позитивно отражается на контроле АД. Необходимо информировать каждого пациента о возможности приема терапии в фиксированной комбинации согласно его индивидуальной схеме лечения. Внедрение более раннего и более широкого использования комбинированной АГТ в виде фиксированной комбинации является практичной и эффективной стратегией, направленной на снижение бремени ССЗ.

Список литературы/References:

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study [published correction appears in J Am Coll Cardiol. 2021 Apr 20;77(15):1958-1959. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.039>]. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE Registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-835. <https://doi.org/10.1177/2047487318825350>
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Кутченко В.А., и соавт. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(85):3785. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785> [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(85):3785. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3785>]
- Zhou D, Xi B, Zhao M, Wang L, Veeranki SP. Uncontrolled hypertension increases risk of all-cause and cardiovascular disease mortality in US adults: the NHANES III Linked Mortality Study. Sci Rep. 2018;8(1):9418. Published 2018 Jun 20. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27377-2>
- Kario K, Hoshida S, Narita K, Okawara Y, Kanegae H; Investigators' network. Cardiovascular Prognosis in Drug-Resistant Hypertension Stratified by 24-Hour Ambulatory Blood Pressure: The JAMP Study. Hypertension. 2021;78(6):1781-1790. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18198>
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34(38):2940-2948. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz295>
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. Circulation. 2009;120(16):1598-1605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299>
- Ротарь О.П., Ильянова И.Н., Бояринова М.А., и соавт. Результаты Всероссийского скрининга артериальной гипертензии 2023. Российский кардиологический журнал. 2024;29(5):5931. EDN: EMCJRB. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931> [Rotar O.P., Ilyanova I.N., Boyarinova M.A. 2023 All-Russian screening for hypertension: results. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(5):5931. (In Russ.) EDN: EMCJRB. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5931>]
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024 Jan 1;42(1):194. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003621>]. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179> [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>]
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии. Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005, с.655-677. [Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of arterial hypertension. In the book: Guide to arterial hypertension. Edited by Acad. E.I. Chazov, prof. I.E. Chazova. M.: Media Medica, 2005, pp. 655-677. (In Russ.)]
- Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hypertension: a meta-analysis evaluation. J Hum Hypertens. 1999;13(7):477-483. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1000855>
- Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. Arch Intern Med. 1996;156(17):1969-1978. PMID: 8823150
- Nagy VL. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure reduction with a perindopril/amlodipine fixed-dose combination. Clin Drug Investig. 2013;33(7):469-476. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0086-9>
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55(2):399-407. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816>
- Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. J Med Econ. 2012;15(5):897-905. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.689792>
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy686>]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Кисляк О.А., Жернакова Ю.В., Аксенова А.В., Чазова И.Е. Консенсус экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертензии: применение фиксированных комбинаций в лечении больных артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2024;21(1):5-13. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13> [Kisliak O.A., Zernakova J.V., Aksenova A.V., Chazova I.E. Russian medical society expert consensus on arterial hypertension: use of fixed combinations in the treatment of patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2024;21(1):5-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-5-13>]
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В. и соавт. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786> [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>]
- Schmieder RE, Wassmann S, Predel HG, et al. Improved Persistence to Medication, Decreased Cardiovascular Events and Reduced All-Cause Mortality in Hypertensive Patients With Use of Single-Pill Combinations: Results From the START-Study. Hypertension. 2023;80(5):1127-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20810>
- Derington CG, Cohen JB, Bress AP. Restoring the upward trend in blood pressure control rates in the United States: a focus on fixed-dose combinations. J Hum Hypertens. 2020;34(9):617-623. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0340-6>
- Sarzano R, Laureti G, Gezzi A, Spannella F, Giulietti F. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:20406223221102754. Published 2022 Jun 24. <https://doi.org/10.1177/20406223221102754>
- Calhoun DA, Lacourcière Y, Chiang YT, Glazer RD. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. Hypertension. 2009;54(1):32-39. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131300>
- Alleman Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(3):185-194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press. 2007;16(2):80-86. <https://doi.org/10.1080/08037050701395571>
- Lipski D, Marzyńska D, Sytek P, et al. Obesity in Hypertensive Patients Is Characterized by a Dawn Phenomenon in Systolic Blood Pressure Values and Variability. J Clin Med. 2024;13(2):371. Published 2024 Jan 10. <https://doi.org/10.3390/jcm13020371>
- Redon J, Mancia G, Sleight P, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). J Am Coll Cardiol. 2012;59(1):74-83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
- Lauferburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. J Gen Intern Med. 2017;32(6):619-625. <https://doi.org/10.1007/s11606-016-3972-z>