

**Голубев С.А.,**

кандидат медицинских наук, доцент,  
врач–клинический фармаколог Витебской областной клинической больницы,  
главный внештатный клинический фармаколог  
Управления здравоохранения Витебской области

## Фиксированные лекарственные комбинации в лечении артериальной гипертензии: оценка с позиций доказательной медицины

Высокое артериальное давление (АД), или артериальная гипертензия (АГ), является самой распространенной сердечно-сосудистой патологией во всем мире и одновременно главным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1]. Данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), со всей очевидностью указывают, что эффективное медикаментозное лечение АГ существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в основном за счет улучшения контроля АД [2, 3]. Тем не менее, нарастает обеспокоенность экспертов тем фактом, что продемонстрированные в РКИ возможности антигипертензивной фармакотерапии не реализуются в полной мере в повседневной клинической практике, а степень индивидуального и популяционного контроля АД все еще далека от оптимальной по всему миру [1, 4, 5]. В качестве одной из основных причин неэффективности лечения отмечаются недостаточно рациональные программы лечения, а также дефекты реализации избранной стратегии и тактики фармакотерапии на практике [6].

Рациональная фармакотерапия является важнейшим инструментом влияния на заболеваемость и смертность населения от терапевтической и иной патологии. К сожалению, реализация ее принципов в клинической практике сопряжена с рядом существенных объективных и субъективных трудностей. Среди них ведущую роль играют недостаточно рациональный выбор компонентов и дозовых режимов медикаментозного вмешательства врачом, а также низкая степень приверженности долгосрочной фармакотерапии у пациента [7, 8]. Предложен ряд путей коррекции приверженности лечению, однако систематические обзоры результатов применения подобных вмешательств продемонстрировали их низкую эффективность и / или сложность применения в обычной терапевтической практике [9–11]. Более того, усилия по более полной реализации неоптимальных программ фармакотерапии АГ могут приводить к негативным результатам: повышению финансовых и трудовых затрат при отсутствии улучшения контроля АД [12].

Современная фармакология предлагает оригинальный комплексный подход к преодолению как терапевтической инерции врачей, так и нерационального поведения пациентов: создание и внедрение в клиническую практику поликомпонентных лекарственных средств (фиксированных комбинаций). Идея «политаблетки» или «полипилюли» как средства повышения эффективности лечения распространенной хронической сердечно-сосудистой патологии, витающая в воздухе, была сформулирована и опубликована N. Wald и M. Law в «Британском медицинском журнале» в 2003 г. [13]. Авторы предложили разработать 6-компонентную таблетку, заключающую в себе три антигипертензивных средства в половинной дозе, статинов, фолиевую кислоту и ацетилсалициловую кислоту в антиагрегантной дозе. По их мнению, широкое применение такой «полипилюли» пациентами старше 55 лет способно снизить частоту сердечно-сосудистых заболеваний в популяции более чем на 80%. Эксперты (после периода первоначального скепсиса) в целом позитивно оценили такие достоинства

выдвинутой идеи, как реальный потенциал снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, лучшая приверженность лечению (прежде всего за счет снижения количества приемов лекарств) и возможность снижения стоимости лечения. В то же время были отмечены и потенциальные проблемы: возможность роста побочных эффектов, ограничения в маневре дозой и компонентами, фармацевтические сложности создания лекарственной формы [14]. Современные возможности фарминдустрии позволяют успешно преодолевать эти проблемы при условии соблюдения принципов клинической фармакологии и с учетом данных доказательной медицины, рассматриваемых ниже.

В терапевтической практике при лечении неинфекционной хронической патологии имеется несколько ниш для первоочередного внедрения современных фиксированных комбинаций: АГ, дислипотеинемия, сахарный диабет второго типа. Наибольший прогресс наблюдается, в том числе в Беларуси, в области лицензирования и внедрения в практику фиксированных комбинаций для лечения АГ. Цель настоящей публикации – предоставить врачу терапевтического профиля современную информацию об эффективности и безопасности данной новой медицинской технологии с позиций доказательной медицины, а также дать на этой основе практические рекомендации по оптимальному применению современных комбинированных лекарственных средств в лечении АГ с учетом последних научных данных по проблеме.

### Выбор оптимальных компонентов для фиксированных комбинаций антигипертензивных средств

Основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены прежде

всего снижением АД как таковым и в значительной степени не зависят от класса применяемых препаратов. Этот постулат находит постоянное отражение в европейских (ESH / ESC) рекомендациях по АГ [15, 16], которые неизменно отмечают возможность выбора в качестве первой линии терапии лекарственного средства из любых пяти классов: диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II (АРА), блокаторы кальциевых каналов или антагонисты кальция (АК), бета-блокаторы. Конкретный выбор того или иного лекарства предлагается делать лечащему врачу с учетом сопутствующих болезней и факторов риска у пациента, которые представляют собой довольно обширные списки дополнительных показаний или относительных противопоказаний для определенных классов антигипертензивных средств. При этом европейские эксперты не устают подчеркивать, что проблема первичного выбора оптимального препарата нивелируется необходимостью применения для адекватного контроля АД в большинстве случаев двух, а иногда (в 15–20% случаев) – трех и более лекарственных средств. Однако это только лишь часть правды, поскольку даже по соображениям формальной логики очевидно, что рациональная комбинация наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств лучше, чем таковая, составленная произвольно. Знание нюансов сравнительной эффективности и безопасности представителей базисных классов антигипертензивных лекарственных средств особенно важно для создания и применения их фиксированных комбинаций. К счастью, ряд крупных новых РКИ и их ретроспективных анализов добавили в последние годы больше ясности в решение этой проблемы.

Недифференцированная стартовая терапия АГ с использованием **бета-блокаторов** продолжает подвергаться критике. Наиболее крупный метаанализ по оценке сравнительной эффективности фармакотерапии АГ, который включал 147 РКИ, показал худшую эффективность бета-блокаторов в профилактике инсульта (17 против 29% снижения риска по сравнению с другими классами антигипертензивных средств), но не в профилактике коронарных событий и сердечной недостаточности, а также более высокую эффективность бета-блокаторов по сравнению с другими препаратами у пациентов с недавними острыми коронарными синдромами [3]. По сравнению с други-

ми антигипертензивными средствами, в частности ингибиторами АПФ или АРА, бета-блокаторы менее эффективны в уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка, увеличенной толщины комплекса intima-media сонных артерий, артериальной жесткости и центрального АД. У них имеются широко известные побочные эффекты метаболического плана, усиливающиеся в сочетании с мочегонными средствами. Последний метаанализ РКИ по данным проблемам указывает на повышение риска развития диабета на 33% при применении бета-блокаторов по сравнению с плацебо или другими классами антигипертензивных препаратов [17]. Очевиден как тот факт, что классические бета-блокаторы уступают по вышеприведенным соображениям другим современным антигипертензивным средствам при лечении неосложненной АГ, как и то, что эти средства имеют важнейшее значение для фармакотерапии АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца. Возможно, что отмеченные недостатки могут быть преодолены новым поколением бета-блокаторов с дополнительными вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол, целипролол), что требует дальнейшего их изучения в РКИ.

**Тиазидоподобные диуретики** продолжают выделяться американскими рекомендациями по гипертензии (JNC-7) как препараты первого выбора в терапии неосложненной АГ в связи с непревзойденным уровнем доказательств их эффективности по влиянию на смертность и осложнения АГ [18]. Причем этот вывод относится к низким суточным дозам данных мочегонных средств, применяемым в настоящее время [19]. Монотерапия гидрохлортиазидом подвергается в последние годы критике в связи с недостаточной продолжительностью его антигипертензивного действия в течение суток [20]. При этом нет доказательств того, что различия в продолжительности действия или иные фармакологические особенности тиазидоподобных диуретиков трансформируются в различия в клинической эффективности их долгосрочного применения [21]. Европейские эксперты обращают традиционно большее внимание на возникающие на фоне приема тиазидоподобных диуретиков метаболические сдвиги, из которых наиболее клинически значимой, а также опосредующей повышение уровня глюкозы и параметров инсулинорезистентности, является опасность гипокалиемии. Следует отметить, что диабетоподобные сдвиги метаболиз-

ма при длительном применении тиазидов дозозависимы, обратимы и могут быть не идентичны по патогенезу и прогнозу классическому сахарному диабету. Широко известны также изменения в липидном спектре крови на фоне применения тиазидоподобных диуретиков, которые возникают в первые месяцы лечения и не отмечаются к двум годам терапии [22]. В целом, хотя в отношении присуждения тиазидоподобным диуретикам пальмы первенства среди антигипертензивных средств имеются определенные трансатлантические разногласия, эксперты единодушны в том, что эти препараты являются лучшими средствами второго ряда. Они усиливают антигипертензивный эффект всех других базисных групп, что особенно верно для лекарственных средств, снижающих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – ингибиторов АПФ и АРА [15, 16, 18].

Дебаты относительно того, насколько значимы клинические различия между классами антигипертензивных лекарственных **средств, влияющих на активность РАС**, продолжают уже более 15 лет [23]. Клиницистов по-прежнему интригует далекая пока (?) от разрешения проблема возможности замены ингибиторов АПФ на АРА. На сегодняшний день следует исходить из того, что АРА в целом обладают сравнимой с ингибиторами АПФ антигипертензивной эффективностью, но лучшей переносимостью, близкой к плацебо. Результаты наиболее крупного исследования ONTARGET по прямому сравнению эффективности и безопасности ингибитора АПФ и АРА не подтвердили выдвигавшиеся ранее гипотезы о меньшей эффективности АРА в предотвращении инфаркта миокарда, а ингибиторов АПФ – в предотвращении инсульта [24]. Доказана способность обеих групп лекарственных средств, влияющих на РАС, предотвращать возникновение и прогрессирование сахарного диабета. Выраженность и клиническая значимость этого эффекта у отдельных представителей ингибиторов АПФ и АРА являются предметом интенсивных научных исследований [25].

В отношении **антагонистов кальция** упоминавшийся выше последний наиболее крупный метаанализ показывает, что этот класс антигипертензивных средств обеспечивает лучшую защиту против инсульта, но несколько менее эффективен в предотвращении недостаточности кровообращения. Однако эта разница относительно невелика и составляет 5% по сравнению с другими антигипертен-

зивными средствами. АК обладают нейтральным метаболическим профилем и весьма низким потенциалом взаимодействия с другими лекарственными средствами. В качестве компонента плановой фармакотерапии АГ рассматриваются только АК пролонгированного действия (специальные лекарственные формы или дигидропиридиновые производные третьего поколения – амлодипин и др.). Они полностью свободны от опасений повышения риска коронарных осложнений, являвшихся предметом интенсивных дискуссий в 1990-е годы и приведших к исключению короткодействующего нифедипина из схем ведения больных АГ.

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные доказательной медицины указывают на то, что оптимальными кандидатами на включение в поликомпонентные антигипертензивные лекарственные средства являются средства, воздействующие на РАС, АК пролонгированного действия, а также тиазидоподобные диуретики.

#### **Выбор оптимальных сочетаний компонентов в комбинированных антигипертензивных лекарственных средствах**

Многочисленные РКИ убедительно продемонстрировали, что решение важнейшей задачи по достижению современных целевых уровней АД предполагает назначение по меньшей мере двух препаратов большинству пациентов с АГ [15, 16, 18]. Метаанализ 42 различных исследований показал, что рациональное добавление второго антигипертензивного средства в пять раз более эффективно, чем удвоение дозы первично выбранного препарата [22]. Комбинированная фармакотерапия может проявить синергизм не только в снижении АД, но и в защите органов-мишеней и возникновении неблагоприятных исходов заболевания (осложнений АГ и смертности), что нашло подтверждение в целом ряде крупных РКИ, завершенных в последние годы (ASCOT BPLA, ACCOMPLISH, ADVANCE и др.) и использовавших определенные комбинации антигипертензивных средств. Поэтому последние Европейские рекомендации по АГ (в редакции 2009 г.) решительно выступают за комбинированную терапию, в том числе стартовую, пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и / или тех, кому необходимо снижение АД более 20/10 мм рт. ст. для систолического и диастолического АД соответственно [15]. Справедливо подчеркивается, что такое сочетание должно быть основано на взаимодополняющих (раз-

личных) механизмах антигипертензивного действия компонентов. Именно следование этому клинко-фармакологическому принципу позволяет обоснованно надеяться на дополнительное снижение АД и / или сведение к минимуму побочных эффектов отдельных лекарственных средств, что закономерно подтверждают и результаты РКИ. Они же в последние годы продемонстрировали важные новые данные о существенных особенностях эффективности и / или безопасности различных сочетаний антигипертензивных лекарственных средств, что получает отражение и в последних европейских и американских клинических рекомендациях по ведению АГ.

Сочетание тиазидоподобных диуретиков с блокадой РАС является наиболее изученным и максимально часто используемым в клинической практике. В основе этого факта лежат результаты многочисленных РКИ, продемонстрировавших высокую антигипертензивную эффективность присоединения малых доз тиазидоподобных диуретиков, прежде всего гидрохлортиазида (12,5–25 мг в сутки) к первично выбранному ингибитору АПФ или АРА [27]. Более того, именно сочетанное применение ингибитора АПФ (но не монотерапия данным средством) и тиазидоподобного диуретика доказало способность снижать риск повторного инсульта в исследовании PROGRESS [28]. Та же комбинация в первом РКИ HYVET, посвященном антигипертензивной терапии лиц старше 80 лет с систолическим АД более 160 мм рт. ст., продемонстрировала значимое снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [29]. В группе активного лечения исследования HYVET серьезные нежелательные явления были гораздо более редкими, чем в группе плацебо (!), что определенно указывает на значимое положительное влияние данного варианта фармакотерапии не только на количество, но и на качество жизни у лиц преклонного возраста. Ранее в исследовании LIFE впервые было продемонстрировано существенно лучшее влияние комбинации АРА лозартана и тиазидного диуретика гидрохлортиазида на АД и гипертрофию миокарда левого желудочка в сравнении с комбинацией бета-блокатора атенолола и того же диуретика [30].

Весьма важен тот факт, что при потенцировании антигипертензивного эффекта эта комбинация обеспечивает и большую безопасность лечения, чем монотерапия диуретиком. Влияния антагонистов РАС и тиазидоподобных диуретиков на уровень калия крови

разнонаправлены, что при адекватных дозовых сочетаниях (реализованных в современных фиксированных комбинациях) сводит риск клинически значимых колебаний калиемии к нулю. Это, в свою очередь, вносит вклад в нивелирование колебаний гликемии и изменений параметров инсулинорезистентности при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией диуретиком [31]. Более того, в наиболее крупном исследовании с включением больных сахарным диабетом ADVANCE длительное применение фиксированной комбинации ингибитора АПФ и тиазидоподобного диуретика привело не только к снижению АД, но и к уменьшению частоты клинически значимых осложнений со стороны сердца, почек, а также риска общей и сердечно-сосудистой смертности вне зависимости от уровня исходного АД и каких-либо метаболических изменений [32].

**Комбинация ингибитора АПФ или АРА с антагонистами кальция** обеспечивает отличный метаболический профиль, выраженное аддитивное влияние на АД, а главное – эффективную защиту органов-мишеней. Это наиболее убедительно было показано в исследовании, где лечение сочетанием амлодипина и ингибитора АПФ было более эффективным в снижении АД и сердечно-сосудистых осложнений, чем терапия сочетанием атенолола с тиазидным диуретиком [33]. В целом эти данные, наряду с более ранними результатами исследований Syst-Eur, Syst-China и HOT, убедительно подтверждают выраженный и клинически важный синергизм между блокаторами РАС и современными дигидропиридиновыми АК, постулированный фармакологами ранее. Эта комбинация, в особенности с использованием ингибитора АПФ, обеспечивает также большую безопасность лечения за счет достоверного уменьшения частоты и выраженности псевдоотек голени – характерного побочного эффекта АК [34].

На основе клинических наблюдений и пилотных исследований было высказано предположение, что двойная блокада РАС через сочетание АРА и ингибитора АПФ может быть полезной у больных с поражением почек, у которых протеинурия недостаточно контролируется монотерапией каким-либо из блокаторов РАС. Крупное, тщательно спланированное исследование ONTARGET продемонстрировало прямо противоположное: широкое сочетанное применение ингибитора АПФ и АРА у больных АГ ведет к ухудшению сердечно-сосудистых и почечных исходов, прежде всего через гиперкалиемию

и снижение скорости клубочковой фильтрации [24]. Было бы более удивительно, если бы удалось продемонстрировать обратное, поскольку комбинирование двух средств, воздействующих на одну пресорную систему, противоречит вышеуказанному клинико-фармакологическому принципу рациональности комбинаций антигипертензивных средств различного механизма действия. Данная комбинация находит ограниченное применение и продолжает изучаться только в программах ведения осложненной АГ в случае необходимости агрессивной терапии хронической недостаточности кровообращения или/и хронической болезни почек, что требует тщательного клинико-лабораторного мониторинга.

Сочетание **АК с мочегонным**, несмотря на меньшую выраженность положительного фармакологического взаимодействия по снижению АД, использовалось в ряде крупных РКИ (FEVER, ELSA, VALUE), продемонстрировавших, в частности, положительное влияние такой антигипертензивной терапии на прогрессирование атеросклеротического поражения крупных артерий. В то же время в недавно завершеном крупном популяционном исследовании группа пациентов, леченная указанной комби-

нацией, продемонстрировала больший риск развития инфаркта миокарда, чем группа, получавшая бета-блокатор и диуретик [35].

В отношении иных вариантов двухкомпонентных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств (**бета-блокатор и средство блокады РАС, бета-блокатор и средство центрального действия**) имеется еще меньше данных РКИ и меньше позитивной клинико-фармакологической информации по выраженности антигипертензивного эффекта. В отношении сочетания **недигидропиридинового АК (верапамил, дилтиазем) и бета-блокатора** давно установлена возможность усиления кардиодепрессивного действия вплоть до остановки сердца, в связи с чем в университетских и иных руководствах данная комбинация приводится как **недопустимая**.

Резюме представленных оценок рациональности (эффективности и безопасности) возможных комбинаций двух антигипертензивных средств на основе последних данных доказательной медицины представлено в графическом виде на рисунке. Очевидно, что **наибольшие перспективы для создания и использования в клинической практике имеют фиксированные комбинации ингибитора**

**АПФ и тиазидоподобного диуретика, АРА и тиазидоподобного диуретика, ингибитора АПФ и дигидропиридинового АК последнего поколения (амлодипина), АРА и дигидропиридинового АК последнего поколения (амлодипина)**. Именно эти комбинации названы Американским обществом по АГ в качестве предпочтительных и предлагаются на фармацевтическом рынке США в качестве фиксированных комбинаций с различными вариантами дозировок действующих веществ [36].

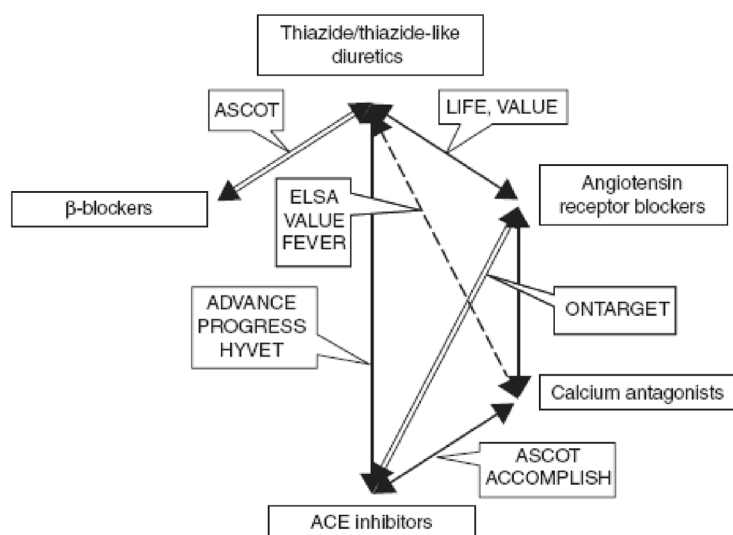
#### Дифференцированный выбор фиксированных комбинаций для лечения различных клинико-патогенетических вариантов АГ

Важным этапом дальнейшего совершенствования менеджмента АГ является накопление новых данных о сравнительной эффективности и безопасности отмеченных предпочтительных фиксированных комбинаций, в том числе при различных стадиях и вариантах течения заболевания.

Исследование ACCOMPLISH стало первым крупным РКИ, поставившим задачу провести сравнительную оценку таких двухкомпонентных антигипертензивных лекарственных средств. Более 11000 пациентов с АГ и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений были случайным образом разделены на группу, получающую фиксированную комбинацию ингибитора АПФ бенazeприла и амлодипина и группу, леченную фиксированной комбинацией бенazeприла и гидрохлортиазида. Исследование было преждевременно прекращено ввиду явных преимуществ готовой комбинации ингибитора АПФ и АК в снижении смертельных и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, за исключением недостаточности кровообращения [37]. Дальнейший анализ результатов исследования показал, что применение фиксированной комбинации ингибитор АПФ / дигидропиридинового АК замедляло в этом исследовании прогрессирование хронического заболевания почек в большей степени, чем фиксированная комбинация ингибитор АПФ / тиазидный диуретик [38].

**В контексте полученных новейших данных особо важным представляется факт доступности для пациентов Республики Беларусь с 2007 г. фиксированной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и АК амлодипина в виде лекарственного средства Экватор. Можно обоснованно утверждать, что указанная фиксированная комбинация должна войти в арсенал базисной антигипертензивной терапии**

**Рисунок** Возможные двухкомпонентные комбинации основных классов антигипертензивных лекарственных средств и их оценка с позиций доказательной медицины [40]



Предпочтительные комбинации соединены непрерывными линиями; комбинации с недостаточно уточненными оценками соединены прерывистыми линиями; комбинации, которых следует избегать, соединены двойными линиями. Приведены аббревиатуры клинических исследований, результаты которых легли в основу оценок комбинаций.

Группы лекарственных средств на рисунке: Thiazide/thiazide-like diuretics – тиазидоподобные диуретики, beta-blockers – бета-блокаторы, Angiotensin receptor blockers – антагонисты рецепторов ангиотензина II, Calcium antagonists – антагонисты кальция, ACE inhibitors – ингибиторы АПФ.

**Таблица** Матрица приоритетного выбора современных фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств в зависимости от характера течения АГ, ее осложнений и сопутствующих состояний

Клинико-патогенетический вариант АГ	Ингибитор АПФ + тиазидоподобный диуретик	АРА + тиазидоподобный диуретик	Ингибитор АПФ + АК
Систола-диастолическая АГ без осложнений и сопутствующих состояний	+	+	+
Систолическая АГ без осложнений и сопутствующих состояний	+	++	++
АГ в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца*	+	+	++
АГ в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда*	+	+	++
АГ, осложненная хронической недостаточностью кровообращения*	++	++	+
АГ на фоне гипертрофии миокарда левого желудочка	+	+	+
АГ в сочетании с перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения	++	+	+
АГ и сахарный диабет с альбуминурией, вышеуказанными поражениями сердечно-сосудистой системы или высоким сердечно-сосудистым риском	+	+	++
АГ и сахарный диабет иного варианта течения	+	+	+
АГ и недиабетическое поражение почек с протеинурией	++	++	+
АГ и атеросклеротическое поражение периферических артерий	+	+	++
АГ и дислипидемия	+	+	+

Примечания: \* Целесообразно включение в схему лечения бета-блокатора. (+) – применение данной фиксированной комбинации в качестве средства первого выбора возможно; (++) – применение данной фиксированной комбинации в качестве средства первого выбора оптимально. АГ – артериальная гипертензия; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; АРА – антагонист рецепторов ангиотензина II; АК – антагонист кальция (дигидропиридиновое производное пролонгированного действия).

### больных АГ высокого сердечно-сосудистого риска.

Фиксированные комбинации лекарственных средств, воздействующих на активность РАС, и тиазидоподобного диуретика довольно многочисленны и предлагаются различными производителями, что создает проблему оценки их терапевтической эквивалентности. Лидером в таких фиксированных комбинациях в номинации «диуретик» является гидрохлортиазид; для решения вопроса о целесообразности его замены на иные препараты группы (индапамид, хлорталидон

и др.) требуются РКИ по оценке их сравнительной эффективности и безопасности. Поскольку, как отмечалось выше, прием гидрохлортиазида 1 раз в день в виде монотерапии не обеспечивает антигипертензивного эффекта в течение суток, использование в сочетании с ним ингибиторов АПФ пролонгированного 24-часового действия (лизиноприл и др.), а также АРА (лозартан и др.) выглядит предпочтительным. С другой стороны, при соблюдении данного условия по выбору блокатора РАС пролонгированного действия такая фиксированная комбинация обеспечива-

ет антигипертензивный эффект в течение суток, а наиболее эффективный и полный контроль АД у конкретных больных успешно может быть достигнут через рациональный маневр дозами компонентов. В связи с этим необходимо отметить важность положительного тренда, наблюдаемого на мировом и локальном фармацевтическом рынке последних лет и заключающегося в регистрации различных дозовых вариантов фиксированных комбинаций ингибитора АПФ (АРА) и гидрохлортиазида (например, лизиноприла 10 и 20 мг; гидрохлортиазида 12,5 и 25 мг). Клиническая практика последних лет продемонстрировала большую востребованность подобных полнородовых комбинаций блокаторов РАС и тиазидоподобных диуретиков по сравнению с низкодозовыми (содержащими действующие компоненты в дозировке, равной половине среднетерапевтической дозы и менее). Очевидно, что это связано с современным позиционированием фиксированных комбинаций для клинических ситуаций, требующих более агрессивного снижения АД.

Дифференцированный выбор конкретных поликомпонентных лекарственных средств на основе данных доказательной медицины при различных клинико-патогенетических вариантах АГ – актуальная задача ближайшего будущего. Сегодня для ее наиболее объективного решения мы можем опереться на четко структурированные клинические рекомендации Канадской образовательной программы по гипертензии (СНЕР, 2011), резюме которых в контексте обсуждаемых в данной работе проблем приведено в таблице [39].

Накопленные к настоящему времени объективные данные указывают на высокую эффективность и безопасность двухкомпонентных антигипертензивных лекарственных средств в клинической практике при соблюдении определенных условий, вытекающих из принципов клинической фармакологии и доказательной медицины. Мы полагаем, что важнейшими из этих условий являются:

- выбор для фиксированной комбинации лучших, наиболее изученных и эффективных с позиций доказательной медицины (по влиянию на клинически значимые исходы заболевания) препаратов и их сочетаний;

- выбор компонентов длительного действия, из которых хотя бы один должен обеспечивать желаемый антигипертензивный эффект в течение суток;

- выбор оптимальных доз и возможность использования маневра дозой

(через варианты дозировок в готовой лекарственной форме);

– возможность уменьшения побочных эффектов через позитивное фармакодинамическое взаимодействие компонентов и улучшения тем самым переносимости лечения.

Врач-терапевт должен быть в курсе последних достижений в области фармацевтического производства, фармакологии и доказательной медицины, к которым, безусловно, относится активная реализация концепции современных фиксированных комбинаций сердечно-сосудистых лекарственных средств. Эффективность, безопасность, экономическая и организационная привлекательность для клинической практики этой новой медицинской технологии являются предметом интенсивных научно-практических исследований. Однако уже сегодня созданы условия для широкого применения данных лекарственных средств в системе здравоохранения Республики Беларусь для лечения АГ. Можно спрогнозировать, что будут накапливаться и результаты РКИ с использованием фиксированных гипотензивных комбинаций, новых поликомпонентных средств для лечения сахарного диабета второго типа. Если мечтать о трехкомпонентной таблетке для лечения АГ, то ее формула представляется простой: ингибитор АПФ 24-часового действия или АРА + амлодипин (или иной представитель третьего поколения дигидропиридиновых АК) + тиазидоподобный диуретик. Дальнейшее воплощение идеи «полипилюли», в том числе для больных различными клинико-патогенетическими вариантами АГ, по-видимому, следует ожидать через присоединение современного статина к одному-двум (трем?) базисным антигипертензивным средствам. Менее ясны перспективы присоединения ацетилсалициловой кислоты к «полипилюле» для лечения неосложненной АГ, поскольку данный компонент имеет менее определенные позиции в первичной профилактике инсультов и ишемической болезни сердца, специфический профиль побочных эффектов

и требует особых фармакокинетических условий, оптимально реализуемых через кишечнорастворимую оболочку. Несомненно одно: концепция фиксированных комбинаций современных лекарственных средств для лечения АГ оказалась плодотворной. Она позволяет более успешно решать важнейшую практическую задачу – проводить комплексную коррекцию факторов сердечно-сосудистого риска при данной распространенной патологии и тем самым предотвращать клинически и демографически значимые осложнения. В наших руках находится и требует активного применения действенное средство для снижения остроты переживаемого нами глобального кризиса менеджмента сердечно-сосудистых заболеваний, заключающегося в разрыве между научными достижениями и реальной клинической практикой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Kearney P.M.* et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 217–223.
2. *Psaty B.M.* et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2534–2544.
3. *Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.* // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. b1665.
4. *Ong K.L.* et al. // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 49. – P. 69–75.
5. *Wolf-Maier K.* et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43. – P. 10–17.
6. *Redon J.* et al. // *J. Hypertens*. – 2008. – Vol. 26 (Suppl. 4). – P. S1–S14.
7. *Burnier M.* // *J. Hypertens*. – 2002. – Vol. 20. – P. 1251–1253.
8. *Burnier M.* // *Am. J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 19. – P. 1190–1196.
9. *Schroeder K.* et al. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. N CD004804. DOI: 10.1002/14651858.CD004804.
10. *Haynes R.B.* et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. N CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.
11. *Glynn L.G.* et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. N CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.
12. *Golubev S.A.* // *Eur. J. Hypertens*. – 2010. – Vol. 28, e-suppl.A. – P. e269.
13. *Wald N.J., Law M.R.* // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 1419–1423.
14. *Sleight P.* et al. // *Eur. Heart. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1651–1656.
15. *Mancia G.* et al. // *J. Hypertens*. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–58.
16. *Mancia G.* et al. // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–87.
17. *Bangalore S.* et al. // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol. 100. – P. 1254–62.
18. *Chobanian A.V.* et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–72.
19. *Wright J.M., Musini V.M.* First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. N CD001841. DOI: 10.1002/14651858.CD001841.pub2.
20. *Messerli F.H.* et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – P. 590–600.
21. *Psaty B.M.* et al. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, N 1. – P. 43–4.
22. *Grimm R.H. Jr.* et al. // *JAMA* 1996. – Vol. 275, N 20. – P. 1549–1556.
23. *Голубев С.А.* Лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему: клиническая фармакология и рациональное применение. – Минск, 2006. – 41 с.
24. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.
25. *Andraws R.* et al. // *Am. J. Cardiol*. – 2007. – Vol. 99. – P. 1006–12.
26. *Baguet J.P.* et al. // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2005. – Vol. 5. – P. 131–40.
27. *Epstein B.J.* // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, N 12. – P. 2011–2026.
28. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–41.
29. *Beckett N.S.* et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–98.
30. *Dahlof B.* et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
31. *Zappe D.H.* et al. // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. – 2008. – Vol. 10. – P. 894–903.
32. 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 randomized controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–40.
33. *Dahlof B.* et al. // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
34. *Makani H.* et al. // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124(2). – P. 128–36.
35. *Boger-Megiddo I.* et al. // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. c103.
36. *Gradman A.H.* et al. // *J. Am. Soc. Hypertens*. – 2010. – Vol. 4. – P. 90–98.
37. *Jamerson K.* et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–28.
38. *Bakris G.L.* et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1173–81.
39. *Campbell N.R.* et al. // *Can. J. Cardiol*. – 2011, Jun 2. [Epub ahead of print].
40. *Gaciong Z., Symonides B.* // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11. – P. 2579–2597.

Поступила 27.07.2011 г.