

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331-08

Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А. Л. Мясникова к современным многокомпонентным препаратам

П. А. Лебедев, А. А. Гаранин, Е. В. Паранина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

Контактная информация:

Гаранин Андрей Александрович,
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара,
Россия, 443099.
E-mail: samealge@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
19.01.20 и принята к печати 03.09.20.*

Резюме

В статье показаны исторические предпосылки к появлению и последующему развитию комбинированной терапии артериальной гипертензии (АГ) от момента создания многокомпонентного препарата до современных фиксированных комбинаций как наиболее эффективного подхода в лечении данного заболевания. Преамбулой в создании данной концепции послужили исследования отечественного терапевта, академика АМН СССР А. Л. Мясникова, которому принадлежит приоритет в разработке и создании комбинированного препарата депрессин для лечения гипертонической болезни. Развитие фармакологии как науки и достижения фармацевтических технологий способствовали расширению диапазона возможных комбинаций лекарственных препаратов для терапии АГ, а открытие новых разнонаправленных патофизиологических механизмов становления повышенного артериального давления (АД) привело к пониманию необходимости применения комбинированных препаратов в клинической практике. Несомненными преимуществами комбинированной терапии АГ перед монотерапией являются: быстрое достижение целевого уровня АД, низкая частота тахифилаксии, более длительно сохраняющийся гипотензивный эффект, отсутствие необходимости смены препаратов, повышение комплаенса, эффективная органопroteкция и снижение кардиоваскулярного риска, положительное и/или нейтральное воздействие на основные параметры метаболизма, снижение частоты и выраженности побочных эффектов. Учитывая широкую распространенность в популяции АГ, ее высокую медицинскую и социальную значимость, важнейшее значение как фактора риска атеросклероза, необходимой представляется разработка новых комбинированных отечественных препаратов для терапии АГ и включение их в список жизненно важных лекарственных средств, повышение доступности этих препаратов для населения на основе программ льготного обеспечения.

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

Для цитирования: Лебедев П. А., Гаранин А. А., Паранина Е. В. Эволюция комбинированной терапии артериальной гипертензии: от депрессина академика А. Л. Мясникова к современным многокомпонентным препаратам. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):73–82. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-73-82

Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academician A. L. Myasnikov to modern multi-component drugs

P. A. Lebedev, A. A. Garanin, E. V. Paranina
Samara State Medical University, Samara, Russia

Corresponding author:
Andrey A. Garanin,
Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya street, Samara,
443099 Russia.
E-mail: samealge@yandex.ru

*Received 19 January 2020;
accepted 3 September 2020.*

Abstract

The article shows the historical background to the emergence and subsequent development of combined antihypertensive therapy from creation of a multi-component drug to modern fixed combinations as the most effective approach in the treatment of hypertension (HTN). The authors consider that Russian scientist therapist academician of the USSR Academy of medical Sciences A. L. Myasnikov, has priority in the development of fixed drug combination concept, created depressin powder. The development of pharmacology as a science and the achievements in pharmaceutical technologies contributed to the expansion of possible drugs combination for HTN treatment, and the discovery of new diverse pathophysiological mechanisms implemented in this pathology led to the understanding of the need for combined drugs in clinical practice. The advantages of combination HTN therapy versus monotherapy include rapid achievement of the target blood pressure level, low frequency of tachyphylaxis, longer-lasting antihypertensive effect, no need to change drugs, higher compliance, effective organoprotection and cardiovascular risk reduction, positive and/or neutral effects on the main parameters of metabolism, reduced frequency and severity of side effects. Taking into account these facts, as well as the wide prevalence of HTN in the population, its high medical and social significance, the key role in atherosclerosis, it is necessary to develop new combined domestic drugs for the treatment of HTN and their inclusion in the list of vital medicines, increasing the availability of these drugs for the population on the basis of preferential programs.

Key words: hypertension, combination drugs, fixed combinations, antihypertensive drugs

For citation: Lebedev PA, Garanin AA, Paranina EV. Evolution of antihypertensive combined therapy: from depressin of academician A. L. Myasnikov to modern multi-component drugs. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):73–82. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-1-73-82

Введение

В большинстве стран мира артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему продолжает оставаться ведущим неинфекционным заболеванием, распространенность которого в мировой популяции составляет 30–45 % [1] при неуклонном росте. Например, распространенность АГ в нашей стране в 1953 году составляла около 5 % [2], в 1985 году оценивалась на уровне 25 % [3], в настоящее время превышает

40 % [1]. Очевидно, это связано как с увеличением темпа жизни современного человека и возрастающим влиянием хронического стресса, социальной дезадаптации [4], так и с пересмотром диагностических критериев АГ. Порог артериального давления (АД), при котором выставляется диагноз АГ, снижен со 160 и 95 мм рт. ст. [5] до 130 и 80 мм рт. ст. [6].

В этой связи вызывает интерес экскурс в историю изучения АГ, отечественного и международного

опыта медикаментозного лечения с целью определения вектора развития концепции не только коррекции АГ, но и первичной сердечно-сосудистой профилактики в целом. Вторая половина XX века сопряжена с увеличением бремени АГ и осознанием ее как ведущей проблемы кардиологии на фоне крайне ограниченного выбора фармацевтических препаратов. Проблема эффективного долговременного снижения АД ценой приемлемо низкого уровня побочных эффектов стояла необычайно остро. Очевидно, уже тогда было сформировано две стратегии антигипертензивной терапии. Первая стратегия осуществлялась в виде ступенчатого подхода, с выделением препаратов первой ступени и монотерапией на начальном этапе, с последующим подключением в случае недостаточной эффективности препаратов второй и третьей ступени. В конечном итоге назначалась многокомпонентная терапия в индивидуально подобранных дозировках. Вторая стратегия заключалась в лечении АГ фиксированной низкодозовой комбинацией антигипертензивных препаратов (АГП), которая не требовала индивидуального подбора их дозировок.

История развития фармакотерапии АГ

Приоритет в создании многокомпонентного АГП принадлежит выдающемуся отечественному терапевту, академику Академии медицинских наук СССР А. Л. Мясникову, предложившему первый комбинированный препарат (КП) депрессин, благодаря чему многокомпонентная низкодозовая терапия АГ получила распространение в СССР [2, 7].

А. Л. Мясников еще в середине прошлого столетия писал о необходимости применения АГП в определенных сочетаниях. Во-первых, это позволяет снизить дозировку и связанную с этим опасность возможных побочных реакций каждого из компонентов КП, если бы они вводились отдельно в средней терапевтической дозе, а, во-вторых, осуществляется многоуровневое воздействие на центральные и периферические механизмы увеличенного сосудистого тонуса, лежащего в основе заболевания. Исходя из данных соображений, А. Л. Мясниковым и его сотрудниками в 1960 году в клиническую практику для лечения гипертонической болезни (ГБ) внедрен препарат под названием депрессин. В его состав входили следующие компоненты: 1) снотворное нембутал 50 мг; 2) резерпин 0,1 мг; 3) дибазол 20 мг; 4) гидрохлортиазид 25 мг [2, 7].

Под руководством А. Л. Мясникова в Институте терапии АМН СССР проводилась клиническая апробация КП депрессин, которая показала его высокую эффективность при лечении пациентов с ГБ вне зависимости от стадии заболевания [2]. В 1964 году

после выхода в свет Приказа Минздрава СССР от 30.04.1964 № 228 с изменениями, внесенными Приказом Минздрава СССР от 11.07.1967 № 554, разрешавшими к применению компоненты, входящие в состав депрессина, последний активно внедрялся в широкую медицинскую практику и в течение нескольких лет демонстрировал свою высокую клиническую эффективность [8]. Ряд справочников, монографий и руководств позиционировали депрессин как «сильнодействующий вазодилататор, синтезированный в последние годы» наряду с миноксидилом, диазоксидом и нитропруссидом натрия, подчеркивая его высокий терапевтический эффект [9–12]. Можно сказать без преувеличения, что данная фиксированная комбинация (ФК) приобрела огромную популярность в СССР, ознаменовав применение низкодозовых многокомпонентных препаратов как подход к лечению АГ.

В 1950-е годы под руководством А. Л. Мясникова проводятся исследования по изучению повышения эффективности антигипертензивной терапии. Арсенал фармакологических препаратов в то время был невелик и условно разделен на 3 основные группы по механизму действия: 1) средства преимущественно центрального действия; 2) средства преимущественно «ганглиолитического» действия (то есть влияющие преимущественно на ганглии симпатической части нервной системы); 3) средства преимущественно периферического действия, влияющие на нервные окончания и их медиаторы [13].

К первой группе относили дибазол, сульфат магния, производные гидразин-фталазина (апрессин и непрессин) и алкалоиды *Rauwolfiae serpentinae*. Общим для их действия является угнетение повышенной прессорной активности вазомоторных центров. Прорывом в фармакологии гипотензивной терапии стало выделение J. Muller, E. Schlittler и H. Bein в 1952 году из корня *Rauwolfiae serpentinae* активного алкалоида под названием резерпин (серпазил) [14], который стал активно внедряться в клиническую практику как эффективный, наиболее надежный из имеющегося арсенала средств и прекрасно переносимый пациентами АГП. Впервые он был искусственно синтезирован в 1956 году американским химиком R. B. Woodward [13].

Ко второй группе ганглиоблокирующих средств относили хлористый тетраэтиламмоний, пахикарпин, диоксин, пентамин и гексоний. Эти препараты были широко внедрены в лечебную практику, однако имели существенное ограничение из-за наличия ряда побочных эффектов. Позже были синтезированы пероральные ганглиоблокирующие средства — мекамиламин, камфоний, синаплег, перолизен, пирилен. Преимуществом этих препаратов перед па-

рентеральными ганглиоблокаторами являлось то, что эффект их развивался постепенно и они реже вызывали ортостатические реакции [13].

К третьей группе антигипертензивных нейротропных средств относили алкалоиды спорыньи, в частности редергам (гидерген), показавшие невысокую клиническую эффективность. Неплохим средством, зарекомендовавшим себя как препарат с хорошим антигипертензивным эффектом, являлся гуанетидин (исмелин). К этой же группе относили α -метилдопу. Единственным препаратом, синтезированным одним из первых, дошедшим до наших дней и не потерявшим своей актуальности, является представитель тиазидных диуретиков — гидрохлортиазид [15].

Следует отметить, что КП, в частности адельфан, появились за границей несколько позднее, в 60-е годы XX столетия, и также получили широкое распространение. Практиковались и другие различные комбинации резерпина и ганглио- и адренолитиков [12]. А. Л. Мясников указывал, что комбинированное лечение резерпином и ганглиоблокирующими средствами надежнее, чем терапия одним из этих препаратов. Часто только при комбинированном лечении удается получить достаточный терапевтический эффект и избежать нежелательных побочных явлений [2, 12].

В СССР в 1960-е годы проводились попытки внедрения монотерапии новых лекарственных средств для лечения АГ: вазодилатор апрессин, ганглиоблокатор гексоний (Приказ Минздрава СССР от 30.04.1964 № 228), антигипертензивные средства инкрепан и оксилидин (Приказ Минздрава СССР от 30.12.1964 № 714), антигипертензивные препараты дигидроэрготоксин и димекарбин (Приказ Минздрава СССР от 31.01.1967 № 85), антигипертензивное средство андекалин (Приказ Минздрава СССР от 17.02.1969 № 110), ганглиоблокатор кватерон (Приказ Минздрава СССР от 15.10.1969 № 737) и другие. Однако использование этих препаратов в виде монотерапии не увенчалось успехом ввиду низкой антигипертензивной эффективности и не снижало актуальности поиска новых эффективных АГП.

В дальнейшем за рубежом стало практиковаться применение КП на основе резерпина и его различных сочетаний с диуретиками, ганглиоблокаторами, периферическими вазодилаторами. Широкое применение получили такие препараты, как: адельфан (резерпин 0,1 мг, дигидралазин 10 мг); бринердин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); кристепин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); неокристепин (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,58 мг, хлорталидон 25 мг); трирезид и тринитон (таблетки оди-

накового состава: резерпин 0,1 мг, дигидралазина сульфат 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг); трирезид К (выпускался в той же рецептуре, что и трирезид с дополнительным содержанием в каждой таблетке калия хлорида 350 мг); норматенс (резерпин 0,1 мг, дигидроэргокристин 0,5 мг, клопамид 5 мг); дивенал (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 15 мг); амазол (амидопирин 300 мг, дибазол 20 мг); теодибавирин (теобромин 150 мг, дибазола 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг); теодинал (теобромин 250 мг, дибазол 20 мг, фенобарбитал 20 мг); адельфан-эзидрекс (резерпин 0,1 мг, дигидралазин 10 мг, гидрохлортиазид 10 мг) и адельфан-эзидрекс-К (выпускается в той же рецептуре, что и адельфан-эзидрекс, с дополнительным содержанием в каждой таблетке калия хлорида 600 мг). Последние два препарата до сих пор выпускаются фармацевтической промышленностью Индии (Novartis Enterprises) [13].

В нашей стране в медицинскую практику внедрялись различные сочетания ряда АГП с целью поиска наилучшей комбинации для терапии АГ: дибазола, папаверина гидрохлорида, сальсолина гидрохлорида, теобромина, фенобарбитала и других (Приказы Минздрава СССР от 25.06.1970 № 421, от 17.03.1970 № 151, от 31.12.1971 № 945). Некоторые сочетания получали ФК и выпускались под торговыми названиями: дивенал (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 15 мг), дипасалин (дибазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 25 мг, сальсолина гидрохлорид 25 мг, теобромин 150 мг, фенобарбитал 15 мг), андипал (метамизол натрия 250 мг, бендазол 20 мг, папаверина гидрохлорид 20 мг, фенобарбитал 20 мг), теоверин (теобромин 250 мг, папаверина гидрохлорид 30 мг, барбамил 75 мг), тесаминал (амидопирин 300 мг, сальсолина гидрохлорид 30 мг, фенобарбитал 30 мг, теобромин 150 мг) и другие. Однако все они канули в Лету, не имея удовлетворительного профиля эффективности и переносимости, за исключением тиазидных диуретиков, комбинацию которым вскоре составил новый класс АГП — β -адреноблокаторы (БАБ).

В 70–80-е годы XX столетия с развитием фармакотерапии как науки и в процессе синтеза новых лекарственных молекул в арсенале специалистов стали появляться новые препараты и, соответственно, их новые комбинации. Пропранолол, синтезированный британским ученым J. W. Black в 1960-х годах, начинает производиться во многих странах, в том числе и в СССР, и активно внедряется в практику [16].

Отечественные авторы традиционно выделяли 2 методических подхода к медикаментозной терапии ГБ: эмпирический и дифференцированный [13]. Эмпирический подход был основан на этап-

ности применения АГП с различным механизмом действия и получил свое отражение в документах, регламентирующих применение антигипертензивной терапии в СССР, — указах Комитета стандартизации при Совете труда и обороны Совета народных комиссаров РСФСР, приказах Минздрава СССР, методических рекомендациях республиканских министерств [17–23]. Лечение по данному принципу начинали с тиазидных диуретиков. При недостаточном эффекте спустя месяц к терапии добавляли алкалоид раувольфии или БАБ. При неэффективности данной схемы переходили к третьему этапу, который включал дополнительное назначение к обозначенной схеме периферического вазодилататора (например, апрессина), а затем, при необходимости, к четвертому этапу, включавшему использование препаратов симпатолитического действия [24]. Очевидно, концепция низкодозовых ФК по своей сути является оптимизированным эмпирическим подходом.

Дифференцированный подход предусматривал направленное воздействие лекарственных средств на различные механизмы, участвующие в формировании АГ в каждом конкретном случае. При этом применялись различные комбинации антигипертензивных, мочегонных препаратов в сочетании с седативными средствами. В самом подходе к лечению ФК содержится отказ от дифференцированного назначения лекарственных препаратов, который был невозможен в то время в связи с недостаточностью знаний о механизмах АГ, но оказалось, что он невозможен и в наше время как стратегия.

Тем не менее были выделены фенотипы АГ на основе возраста. Было установлено, что АД у молодых пациентов более чувствительно к БАБ, у пожилых — к диуретикам, и такой вид артериальной гипертензии получил название сольчувствительной, поскольку выведение Na^+ под действием салуретиков было сравнимо с антигипертензивным эффектом при ограничении потребления NaCl . Рекомендовался также подбор препарата по фармакологической пробе с фуросемидом, посредством которой требовалось оценить гипотензивный эффект в пропорции к диуретическому [25]. Если при существенном приросте диуреза, вызванного приемом фуросемида, не происходило значительного снижения АД, то выбор диуретика как основного препарата для длительной терапии считался обоснованно бесперспективным. Другой иллюстрацией того, что достижение специфичного эффекта препарата и снижение АД не имеют четкой зависимости, является опыт использования БАБ. Их основной фармакологический эффект, измеренный по степени замедления темпа сердечных сокращений при длительном применении, не соответствует до-

стигаемому гипотензивному эффекту. В результате удовлетворительная чувствительность АГ к блокаде β -рецепторов наблюдается преимущественно у молодых, в то время как только одна треть пациентов старше 60 лет достигает целевых параметров АД, как это было показано в одном из первых крупных систематических обзоров [26].

Также в большом метаанализе, в котором проводилась оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на сердечно-сосудистые исходы в зависимости от возраста, включавшим 349 726 пациентов с АГ из 89 исследований в возрасте моложе и старше 65 лет, показана сопоставимая эффективность БАБ с обсуждаемыми классами антигипертензивных препаратов у пациентов моложе 65 лет, с частичной потерей протекторных свойств БАБ в популяции старше 65-летнего возраста [27].

За рубежом главным образом декларировалась концепция ступенчатого подхода, основанная на препаратах первого выбора, — БАБ и диуретиках как средствах монотерапии первого этапа, и только на второй ступени (при неэффективности) допускалась их комбинация.

Появление новых классов антигипертензивных препаратов: блокаторов кальциевых каналов (БКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) привело к пониманию того, что все они обладают одинаковым гипотензивным эффектом и вполне могут претендовать на препараты первой ступени. В 2006 году британские, а затем и американские рекомендации вывели БАБ из списка препаратов первой ступени в связи с меньшим вазо- и кардиопротективным действием, неудовлетворительным профилактическим эффектом цереброваскулярных осложнений у пожилых. Британцами была также предложена оптимизированная схема ступенчатой терапии в 2006 году: для молодых пациентов — ИАПФ или БРА, пациентам старше 55 лет — БКК и диуретики, на втором этапе — комбинации на основе БРА или ИАПФ. То есть с 70-х годов прошлого века вплоть до первой декады XXI века ступенчатый подход доминировал как стратегия лечения [28].

Современные подходы к фармакотерапии АГ

Наряду с возросшими возможностями влияния на ранее неизвестные механизмы АГ новых лекарственных средств, оказалось, что каждый из них, взятый по отдельности, не обеспечивает лучший контроль АГ, чем, например, диуретик хлорталидон, известный с 70-х годов прошлого века. С другой стороны, оказалось, что новые препараты, обеспечивая сопоставимый со старыми гипотензивный

эффект, способны улучшать профиль сердечно-сосудистых осложнений. Стало ясно, что плеiotропизм наиболее ярко проявляется у ИАПФ и БРА за счет ингибирования множественных неблагоприятных эффектов ангиотензина II (дисфункции эндотелия, воспалительного, фибротического и других, связанных с сопутствующей активацией нейрогормонов — норадреналина, альдостерона и других). С другой стороны, был доказан факт, что главной пользой АГП является само снижение АД, достижение целевых уровней, и только в этом случае плеiotропизм позволяет получить дополнительные преимущества [29, 30].

В настоящее время назначение АГП осуществляется исходя из ожидаемой эффективности (как это показано выше), наличия сопутствующих заболеваний и противопоказаний. Например, БАБ, имея недостаточный профилактический эффект у пожилого человека с АГ в отношении профилактики инсультов, должны быть назначены при сопутствующей ишемической болезни сердца и/или хронической сердечной недостаточности, а также для замедления темпа сердечных сокращений при синусовом ритме или фибрилляции предсердий. С точки зрения противопоказаний важно, что женщинам фертильного возраста, планирующим беременность, следует отказаться от хронического приема ИАПФ и БРА [30].

Наиболее распространенной группой антигипертензивных средств являются ИАПФ. Близкие к ним по спектру клинического эффекта БРА менее распространены. Частота суммарного использования этих препаратов составляет больше половины всех АГП в нашей стране и в мире [31]. При комбинированной терапии каждая из этих групп является основой с суточной дозировкой препарата от средней до максимальной. Вторым и третьим препаратом рекомендованы дигидропиридиновые БКК (наиболее исследованным является амлодипин) и тиазидный диуретик. Наличие вазопротективного эффекта амлодипина, вероятно, способно объяснить его преимущество перед тиазидным диуретиком в исследовании ACCOMPLISH, где каждый из них изучался в комбинации с ИАПФ [32]. В настоящее время имеется тенденция к ограничению диуретиков как антигипертензивной стратегии. Однако без этих препаратов в обозримом будущем обойтись невозможно, особенно у пожилых пациентов. В исследовании HYVET индапамид у пациентов 80 лет и старше впервые в данной возрастной категории показал возможность уменьшать не только сердечно-сосудистые исходы, но и кумулятивную летальность [33–35]. Интересно, что А. Л. Мясниковым была организована лаборатория по исследованию функ-

ционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что оказало существенное влияние на понимание механизмов возникновения и становления повышенного АД. В дальнейшем было показано, что присоединение ИАПФ к диуретикам приводит к потенцированию гипотензивного эффекта вследствие блокирования образования ангиотензина II, индуцированного уменьшением внутрисосудистого объема под влиянием диуретика. В наши дни диуретик является самым частым компонентом комбинированных АГП.

Необходимо отметить, что выраженные кардиопротективные свойства эмпаглитозина — препарата новой группы гипогликемических препаратов ингибиторов натрийзависимого транспортера глюкозы 2-го типа — в значительной степени могут быть объяснены его активностью как осмотического диуретика [36]. Поэтому все комбинации АГП можно разделить на две существенные категории — содержащие диуретик и без него.

На Западе концепция низкодозовой ФК как начального этапа терапии была продекларирована в качестве новой стратегии, реализованной в двухкомпонентном препарате, который был представлен в последней декаде XX века на российском рынке в наименьшей дозировке периндоприла — 2 мг и индапамида — 0,625 мг (нолипрел, «Сервье»). В отечественной литературе нолипрел также фигурирует как первая и наиболее изученная ФК АГП, получившая распространение в России [37]. Действительно, компоненты нолипрела хорошо изучены в крупных международных рандомизированных клинических исследованиях, в отличие от депрессина. Да и само сравнение современного препарата с архаичной комбинацией способно вызвать улыбку. Но речь идет о концепции, и здесь приоритеты отечественной терапевтической школы именно нами должны осознаваться и отстаиваться. Уместно вспомнить и о том, что академик А. Л. Мясников и P. D. White были основоположниками эпидемиологической кардиологии, обсервационных популяционных исследований, составивших в последующем контент научно-доказательной медицины.

Тенденцией современного этапа являются не только двухкомпонентные АГП, такие как: 1) ИАПФ и тиазидный диуретик; 2) БРА и тиазидный диуретик; 3) БКК и ИАПФ; 4) БРА и БКК; 5) БАБ и тиазидный диуретик; 6) БАБ и БКК; 7) БКК и тиазидный диуретик, но и трехкомпонентные: ИАПФ, БКК, диуретик (трипликсам, «Сервье»; эквапресс, «Гедеон Рихтер»), БРА, БКК, диуретик (ко-эксфорж, «Новартис») [37–38]. Метаанализ 42 исследований показал, что комбинация АГП любых двух классов приводит к снижению АД, в два раза превышающе-

му эффект двойной дозы монотерапии. Национальными рекомендациями определены рациональные ФК АГП. Рекомендации ESH/ESC с 2007 года свидетельствуют о том, что независимо от используемого класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли больных, и большая часть пациентов нуждается в назначении по меньшей мере двух АГП [33].

С введением в клиническую практику статинов и накоплением доказательной базы их значительной эффективности в категории пациентов с высоким и даже умеренным риском список ФК для пациента с АГ дополнился мультидозовыми таблетированными препаратами. Например, комбинация амлодипина и аторвастатина (кадуэт, «Пфайзер»), и многокомпонентная таблетка, содержащая два антигипертензивных средства, — амлодипин, лизиноприл и розувастатин (эквамер, «Гедеон Рихтер»). Последний препарат, несомненно, является инновационным, реализуя в полной мере достижения современной кардиологии. Спектр его применения охватывает как первичную, так и вторичную профилактику в широкой категории пациентов с разными целевыми уровнями АД и липидного спектра. Многокомпонентная таблетка *polypill* в том составе, в котором первоначально она была предложена N. J. Wald и M. R. Low (2003) [39], не реализована как коммерческий продукт.

Положительные эффекты комбинированной терапии хорошо известны:

1. Быстрое достижение целевого уровня АД, низкая частота тахифилаксии, более длительно сохраняющийся гипотензивный эффект и отсутствие необходимости смены препаратов, повышение compliance за счет этого и, таким образом, уменьшение количества визитов к врачу.

2. Эффективная органопротекция путем воздействия на каскад патофизиологических процессов, лежащих в основе заболевания, что в конечном итоге позволяет добиться основной цели терапии — снижения кардиоваскулярного риска.

3. Положительное и/или нейтральное воздействие на основные параметры метаболизма, используемые для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

4. Снижение частоты и выраженности побочных эффектов за счет взаимонейтрализующего действия препаратов в составе комбинации, а также снижения их терапевтической дозы.

5. Повышение приверженности назначенной терапии (которая, как правило, у больных кардиологического профиля невысока) благодаря максимально упрощенному режиму приема (оптимальным

вариантом является использование принципа «один день — одна таблетка»).

6. Возможность терапевтического воздействия на несколько нозологических единиц, что особенно актуально у кардиологических пациентов с учетом частой полиморбидности.

Попробуем разобраться в причинах парадоксального роста распространенности АГ при увеличении возможностей фарминдустрии в коррекции АД в XXI веке. Очевидно, объяснение лежит в разных плоскостях, но нас интересуют сложившаяся парадигма фармакотерапии и пути ее усовершенствования. Соображения за и против ФК изложены ниже:

1. Дифференцированный подход предусматривал направленное воздействие лекарственных средств на механизмы, участвующие в формировании АГ в каждом конкретном случае. Но, несмотря на все успехи фундаментальной кардиологии в исследовании нейrogормонов, мы не можем использовать эти знания на практике как универсальную стратегию. Необходимость в подобных исследованиях возникает как исключение при тяжелой рефрактерной АГ.

2. Применение ФК существенно упрощает тактику лечения, меняя парадигму классического подхода, основанного на индивидуальном подходе. Одним из постулатов последнего является применение комбинированной терапии лишь в тех случаях, когда у конкретного пациента предварительно установлены необходимость, эффективность и безопасность применения каждого из компонентов ФК. Но можем ли мы позволить такую тактику в условиях «пандемии АГ» при наличии 50 миллионов пациентов в РФ? Ответ очевиден.

3. Любой препарат потенциально опасен и может привести к гибели пациента. Поскольку мы не можем предсказать анафилактической реакции ни на один из препаратов, то должны ограничить их количество. Действительно, проблема лекарственных осложнений существует. Она усугубляется необходимостью длительного многолетнего лечения. Опасность побочных эффектов, тем не менее, вполне реальна. Она особенно важна у пожилых пациентов старше 65 лет, которые, как правило, полиморбидны и находятся на длительной терапии несколькими препаратами. Проблема межлекарственного взаимодействия может быть частично решена внедрением именно ФК, оптимальных с точки зрения фармакокинетических аспектов.

4. Популяционный подход к назначению ФК исключает персонификацию. Очевидно, в популяции людей молодого и среднего возраста широкое внедрение ФК неизбежно. В целом такой подход не отвергает индивидуализацию выбора, а упрощает ее. Выбор комбинации осуществляется, например, на

основе ИАПФ или БРА, с диуретиком или БКК, со статином при высоком сердечно-сосудистом риске и без статина при низком прогнозируемом риске. Полиморбидность, являющаяся проблемой пожилого возраста, увеличивает потребность в персонализированном подходе, не отвергая ценность использования ФК.

5. Пациент не может сам себе назначать терапию. Да, назначение препарата должно быть врачебной функцией. Но пациент, пользуясь понятно изложенным алгоритмом, вполне может сам изменять дозировку препарата внутри одного торгового наименования в зависимости от показателей АД, получаемых методом самоконтроля.

Таким образом, обратившись к истории фармакотерапии АГ, мы видим, что вначале потребность в ФК определялась одной целью — необходимостью достижения должного гипотензивного эффекта. Далее КП трансформировались в полнодозовые, что отвечало более жесткому подходу при более низких целевых уровнях АД. В настоящее время и в обозримом будущем акцент смещается на мультитаргетность — профилактику заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом с необходимостью включения низких доз статинов как наиболее эффективной, доказанной стратегии первичной профилактики. Очевидно, можно утверждать, что резервами уменьшения летальности от неинфекционных заболеваний, особенно в нашей стране, является агрессивная антигипертензивная терапия с применением статинов в ФК для пациентов умеренного и высокого риска. В связи с возросшими возможностями отечественной фарминдустрии необходимо сделать акцент на увеличение разнообразия доступных ФК и их дозировок, принимая во внимание тот факт, что значение ФК пересмотрено как доминирующее перед монотерапией в современных международных рекомендациях [40].

Выводы

Практика применения ФК для лечения АГ в нашей стране приобрела значительную популярность и являлась преимущественной стратегией долговременной терапии благодаря трудам отечественной терапевтической школы, особенно академика А. Л. Мясникова в противовес ступенчатому подходу, доминировавшему в западной медицине.

ФК в гипертензиологии эволюционировали от низкодозовых до полнодозовых, каждый из компонентов которых имеет плеiotропные эффекты. Значение ФК пересмотрено как доминирующее перед монотерапией в современных международных рекомендациях (ESC2018). Классический подход к фармакотерапии при АГ должен быть трансфор-

мирован в популяционную стратегию применения фиксированных АГП. Основой такой стратегии является многолетний опыт использования лекарственных комбинаций, доказывающий безопасность их применения.

Плейотропность каждого компонента ФК должна осознаваться врачебным сообществом как существенное достижение современной науки, которое реализует многоцелевую направленность на факторы патогенеза АГ и атеросклероза использованием всего лишь одной таблетки в день. Поэтому следует приветствовать разработку новых отечественных комбинированных АГП, реализующих концепцию *poly pill* как первоочередных в списке жизненно важных лекарственных средств, и повышение их доступности для населения путем льготного финансирования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Искаков Е. Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина и экология. 2017;2:19–28. [Iskakov EB. Epidemiology of cardiovascular diseases. Meditsina i Ekologiya = Medicine and Ecology. 2017;2:19–28. In Russian].
- Мясников А. Л. Гипертензивная болезнь и атеросклероз. Монография. Москва. Медицина. 1965. 616 с. [Mjasnikov AL. Hypertension and atherosclerosis. Monograph. Moskva. Medicina. 1965. 616 p. In Russian].
- Приказ Минздрава СССР от 5 сентября 1985 г. № 1175 «О мерах по усилению профилактики гипертензивной болезни» [Интернет]. Доступ: <https://base.garant.ru/4174765/> [Order of the USSR Ministry of Health of September 5, 1985 № 1175 “On measures to strengthen the prevention of hypertension” [Internet]. Available from: <https://base.garant.ru/4174765/>. In Russian].
- Sammul S, Jensen-Urstad M, Johansson J, Lenhoff H, Viigimaa M. Psychosocial factors and personality traits and the prevalence of arterial hypertension among 35- and 55-year-old men and women in Sweden and Estonia: a SWESTONIA Longitudinal Study. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019;26(6):475–482. doi:10.1007/s40292-019-00348-y
- Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1978;(628):7–56.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000665
- Мясников А. Л. Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. М.: Медгиз, 1952. 680 с. [Mjasnikov AL. Fundamentals of diagnosis and private pathology (propaedeutics) of internal diseases. M.: Medgiz, 1952. 680 p. In Russian].
- Ишемическая болезнь сердца. Монография. Под ред. И. Е. Ганелиной. Л.: Медицина, 1977. 360 с. [Coronary artery

- disease. Monograph ed IE Ganelina. L.: Meditsina, 1977. 360 p. In Russian].
9. Йонаш В. Клиническая кардиология. Монография. Прага: Государственное издательство медицинской литературы СССР, 1968. 1047 с. [Jonash V. Clinical cardiology. Monograph. Prague. State Publishing house of medical literature of Czechoslovakia. 1968. 1047 p. In Russian].
 10. Лекарственная помощь в системе советского здравоохранения (Основные направления развития). Отв. ред. В.И. Кант. Кишинев: Штиинца, 1982. 159 с. [Medicinal care in the system of Soviet health care (The main directions of development). Repl ed VI Kant. Chisinau: Stiintea, 1982. 159 p. In Russian].
 11. Сафонов А. Г. Медицинская помощь населению в РСФСР. М.: Медгиз, 1961. 368 с. [Safonov AG. Medical assistance to the population in the RSFSR. M.: Medgiz, 1961. 368 p. In Russian].
 12. Авакян В. М. Дифференцированное лечение больных гипертонической болезнью в различных ее стадиях. Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1964;4(5):21–30. [Avakyan VM. Differentiated treatment of patients with hypertension in its various stages. Zhurnal Eksperimental'noy i Klinicheskoy Meditsiny = J Ex Clin Med. 1964;4(5):21–30. In Russian].
 13. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака. Киев: Здоровье, 1987. 736 с. [Handbook of clinical pharmacology and pharmacotherapy. Ed IS. Chekman, AP Peleshuk, OA Pyatak. Kiev: Zdorov'e, 1987. 736 p. In Russian].
 14. Müller JM, Schlittler E, Bein HJ. Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benth. Experientia. 1952;8:338. doi:10.1007/BF02174406
 15. Beermann B, Groschinsky-Grind M, Rosen A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther. 1976;5(1):531–537.
 16. Cressman MD, Gifford RW. Controversies in hypertension: mild hypertension, isolated systolic and the choice of a step one drug. Clin Cardiol. 1983;6(1):1–10.
 17. Шелагуров А. А. Пропедевтика внутренних болезней. М.: Медицина, 1975. 480 с. [Shelagurov AA. Propaedeutics of internal diseases. M.: Medicina, 1975. 480 p. In Russian].
 18. Нестеров В. С. Клиника болезней сердца и сосудов. Киев. Здоровье. 1971. 535 с. [Nesterov VS. Clinic of heart and vascular diseases. Kiev. Zdorov'e. 1971. 535 p. In Russian].
 19. 70 лет советского здравоохранения. Под ред. Е. И. Чазова. М.: Медицина, 1987. 512 с. [70 years of Soviet health care. Ed EI Chazov. M.: Medicina, 1987. 512 p. In Russian].
 20. Стандартизация в здравоохранении. Преодоление противоречий законодательства, практики, идей. Под ред. Н. Б. Найговзина, В. Б. Филатов, О. А. Бороздина, Н. А. Николаева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 208 с. [Health standardization. Overcoming contradictions in legislation, practice, ideas. Ed NB Naygovzina, VB Filatov, OA Borozdin, NA Nikolaev. M.: GEOTAR-Media, 2015. 208 p. In Russian].
 21. Заболеваемость городского населения и нормативы лечебно-профилактической помощи. Под ред. проф. И. Д. Богатырева. М.: Медицина, 1967. 488 с. [The incidence of urban population and standards of treatment and preventive care. Ed by prof ID Bogatyrev. M.: Meditsina, 1967. 488 p. In Russian].
 22. Закон Российской Советской Федеративной Социалистической Республики о здравоохранении. М.: Бланкиздат, 1971. 24 с. [The Law of the Russian Soviet Federative Socialist Republic on Health Care. M.: Blankazidat, 1971. 24 p. In Russian].
 23. Черноруцкий М. В. Диагностика внутренних болезней. Л.: Медгиз, 1954. 660 с. [Chernorutsky MV. Diagnosis of internal diseases. L.: Medgiz, 1954. 660 p. In Russian].
 24. Абдуллаев Р. А. Клинические лекции по актуальным вопросам кардиологии. Ташкент: Медицина, 1980. 303 с. [Abdullaev RA. Clinical lectures on current issues of cardiology. Tashkent: Meditsina, 1980. 303 p. In Russian].
 25. Голиков А. П. Кризы при гипертонической болезни вчера и сегодня. Артериальная гипертензия. 2004;10(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151 [Golikov AP. Crises in hypertension yesterday and today. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2004;10(3):147–151. doi:10.18705/1607-419X-2004-10-3-147-151. In Russian].
 26. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. J Am Med Assoc. 1998;279(23):1903–1907. doi:10.1001/jama.279.23.1903
 27. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 — effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36(8):1637–1647. doi:10.1097/HJH.0000000000001777
 28. Saklayen MG, Deshpande NV. Timeline of history of hypertension treatment. Front Cardiovasc Med. 2016;3:3. doi:10.3389/fcvm.2016.00003
 29. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Гипертоническая болезнь: от А. Л. Мясникова до наших дней. Кардиологический вестник. 2010;5(1):5–10. [Chazova IE, Ratova LG. Hypertension: from AL. Myasnikov to the present day. Kardiologicheskij Vestnik. 2010;5(1):5–10. In Russian].
 30. Конради А. О. Консервативная лекарственная терапия пациентов с резистентной артериальной гипертензией — время компромисса. Медицинский Совет. 2013;(9):17–25. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25. [Konradi AO. Conservative drug therapy of patients with resistant arterial hypertension is a time of compromise. Medicinskij Sovet = Medical Advice. 2013;(9):17–25. doi:10.21518/2079-701X-2013-9-17-25. In Russian].
 31. Конради А. О. Новое в немедикаментозном и медикаментозном лечении артериальной гипертензии в 2013 году (обзор рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC2013). Артериальная гипертензия. 2014;20(1):34–37. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37 [Konradi AO. New in non-drug and drug treatment of hypertension in 2013 (review of recommendations for diagnosis and treatment of hypertension ESH/ESC2013). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(1):34–37. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-34-37. In Russian].
 32. Byrd JB, Bakris G, Jamerson K. The Contribution of the ACCOMPLISH Trial to the Treatment of Stage 2 Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(3):419. doi:10.1007/s11906-014-0419-y
 33. Ваулин Н. А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на нефиксированные комбинации. Consilium Medicum. 2011;13(5):36–42. [Vaulin NA. Combination therapy of arterial hypertension: focus on unfixed combinations. Consilium Medicum. 2011;13(5):36–42. In Russian].
 34. Конради А. О. Исследование HYPVET — новое о старом. Артериальная гипертензия. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401 [Konradi AO. HYPVET study — new about the old. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2008;14(4):397–401. doi:10.18705/1607-419X-2008-14-4-397-401. In Russian].
 35. Недогода С. В. Результаты исследования HYPVET: значение для клинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(5):76–80. [Nedogoda SV. Results of the HYPVET study: implications for clinical practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(5):76–80. In Russian].
 36. Patel DK, Strong J. The pleiotropic effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: beyond the glycemic benefit.

Diabetes Ther. 2019;10(5):1771–1792. doi:10.1007/s13300-019-00686-z

37. Свиричев Ю. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии — настало ли время «полипилюли»? Артериальная гипертензия. 2009;15(4):458–461. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461 [Sviryaev YuV. Combination therapy of hypertension-is it time to “polypill”? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2009;15(4):458–461. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-4-458-461. In Russian].

38. Барышников Г. А., Чорбинская С. А., Степанова И. И., Лялина С. В. Полипилюля как средство увеличить эффективность лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Трудный пациент. 2015;7:6–11. doi:10.26442/2075-1753_19.10.13-18. [Baryshnikova GA, Chorbinskaja SA, Stepanova II, Ljalina SV. Poliphilus as a means to increase the effectiveness of treatment patients with high cardiovascular risk. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2015;7:6–11. doi:10.26442/2075-1753_19.10.13-18. In Russian].

39. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. Br Med J. 2003;326(7404):1419–1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1419.

40. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

Информация об авторах

Лебедев Петр Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: palebedev@yahoo.com, ORCID: 0000–0003–3501–2354;

Гаранин Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: sameagle@yandex.ru, ORCID: 0000–0001–6665–1533;

Паранина Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, e-mail: eles77@list.ru, ORCID: 0000–0001–7021–4061.

Author information

Petr A. Lebedev, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Therapy Chair of Professional Education Department of Samara State Medical University, e-mail: palebedev@yahoo.com, ORCID: 0000–0003–3501–2354;

Andrey A. Garanin, MD, PhD, Assistant, Propaedeutical Therapy Chair, Samara State Medical University, e-mail: sameagle@yandex.ru, ORCID: 0000–0001–6665–1533;

Elena V. Paranina, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Chair, Professional Education Department of Samara State Medical University, e-mail: eles77@list.ru, ORCID: 0000–0001–7021–4061.