

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12–008.331.1-085

Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью

В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия

Контактная информация:
Драгомирецкая Наталья Александровна, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, д. 8–2, Москва, Россия, 119991.
Тел.: +7(499)245–45–32.
E-mail: galanina_natalia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.06.18 и принята к печати 16.07.18.

Резюме

В статье представлены современные положения о про- и антигипертензивных механизмах, участвующих в формировании артериальной гипертензии, рассмотрены пути ее коррекции. Особое внимание уделено ингибитору ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлу и тиазидоподобному диуретику индапамиду. Рассмотрены механизмы их действия и эффекты. На основании результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований представлены данные об антигипертензивной активности лизиноприла и индапамида и их влиянии на гипертрофию миокарда у лиц с гипертонической болезнью. Описаны потенциальные преимущества фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида в лечении больных артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, фиксированная комбинация, лизиноприл, индапамид

Для цитирования: Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2018;24(4):459–468. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468

The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardioprotection in hypertensive patients

V. I. Podzolkov, N. A. Dragomiretskaya
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:
Natalia A. Dragomiretskaya,
M. Sechenov First Moscow State
Medical University,
8–2 Trubetskaya street, Moscow,
119991, Russia.
Phone: +7(499)245–45–32.
E-mail: galanina_natalia@mail.ru

Received 13 June 2018;
accepted 16 July 2018.

Abstract

The article presents current knowledge of pro- and antihypertensive mechanisms involved in the development of hypertension (HTN), and antihypertensive management strategies. Particular attention is paid to the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril and thiazide-like diuretic indapamide. The mechanisms and effects are described. The paper discusses the results of multicenter randomized clinical trials, and the antihypertensive effects of lisinopril and indapamide and their impact on myocardial hypertrophy in hypertensive patients. The potential advantages of fixed combination of lisinopril and indapamide in the treatment of patients with HTN are also discussed.

Key words: hypertension, myocardial hypertrophy, fixed combination, lisinopril, indapamide

For citation: Podzolkov VI, Dragomiretskaya NA. The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardioprotection in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018; 24(4):459–468. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468

С середины XX века сердечно-сосудистые заболевания удерживают пальму первенства среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения в развитых странах [1]. Так, по данным статистического ежегодника, в России смертность от болезней системы кровообращения составила 616,4 на 100 000 населения, или в абсолютных цифрах почти 1 млн человек [2]. К числу наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы относится артериальная гипертензия (АГ), наблюдаемая у 20–25 % населения Земли и рассматриваемая как болезнь цивилизации. Распространенность гипертонической болезни (ГБ), а также ее осложнений и ассоциированных с ней заболеваний — ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН), неуклонно увеличивается с возрастом [3].

Сформулированная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 году концепция сердечно-сосудистого континуума позволяет рассматривать большинство кардиоваскулярных заболеваний как непрерывную цепь событий, обусловленную универсальными патогенетическими механизмами [4–6].

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является общим механизмом, функционирующим на всех этапах сердечно-сосудистого континуума и обеспечивающим структурно-функциональные изменения в органах-мишенях, в основе которых лежат процессы гиперплазии и гипертрофии клеток, потеря нормальных эластических волокон и замещение их коллагеном вследствие фиброза и склероза внеклеточного матрикса, иногда осложняемого кальцинозом, что свойственно дистрофическому типу обызвествле-

ния [7, 8]. Описанные патоморфозы, происходящие в сосудистой стенке, приводят к нарушениям макро- и микроциркуляторного русла, формируя «континуум сосудистого старения» (по V. Dzau и M. F. O'Rourke с соавторами), рассматриваемый как общий механизм старения человека [9, 10].

После публикации IV доклада Объединенного национального комитета США по диагностике и лечению АГ в 1988 году ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) неизменно входят в число антигипертензивных препаратов первого ряда во всех международных и национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [11, 12].

Антигипертензивное действие ИАПФ обусловлено конкурентной блокадой цинк-содержащего домена АПФ и торможением трансформации неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, обладающий выраженными вазоконстрикторными и пролиферативными эффектами, снижением уровня альдостерона с повышением диуреза и натрийуреза, а также усилением синтеза антигипертензивных молекул: брадикинина, калликреина, простагландинов I₂ и E₂, субстанции P и других [13, 14].

В результате описанных механизмов происходят непосредственные гемодинамические сдвиги, обусловленные непрямым вазодилатирующим эффектом, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и приводит к снижению артериального давления (АД) на 15–25% [13, 14]. Кроме этого, оказывают свое действие положительные плейотропные эффекты ИАПФ в виде антипролиферативного влияния на кардиомиоциты, гладкую мускулатуру и эндотелий сосудистой стенки, противосвертывающую активность, дилатацию эфферентных артериол в клубочках почек с увеличением почечного кровотока, улучшения фильтрационной способности и замедления прогрессирования гломерулосклероза [13, 14].

К настоящему времени зарегистрированы в РФ и используются в клинической практике более десяти ИАПФ. Несмотря на общий механизм действия, эти препараты различаются по химической структуре, липо- или гидрофильности, наличию в молекуле дополнительных функциональных групп, активности, фармакокинетическому профилю и путям элиминации, что важно учитывать при назначении их разным группам пациентов [12].

Лизиноприл, первое упоминание о котором как о молекуле МК 421 относится к 1981 году, — третий (после каптоприла и эналаприла) ИАПФ, вошедший в клиническую практику [15], и поныне демонстрирует свою высокую эффективность как

по сравнению с другими ИАПФ, так и с антигипертензивными препаратами других фармакологических групп.

Лизиноприл — один из немногих ИАПФ, существующий не в форме пролекарства, а сам представляющий собой активное действующее вещество. После приема внутрь его биодоступность составляет 25–29%. Прием пищи не влияет на абсорбцию препарата из желудочно-кишечного тракта. Всасываясь в кишечнике, гидрофильная молекула не связывается с белками плазмы, не подвергается биотрансформации в печени, поэтому функциональное состояние печени не влияет на биодоступность препарата. В организме человека лизиноприл не подвергается метаболизму и экскретируется с мочой в неизменном виде [16].

Начиная действовать через 1–3 часа после приема внутрь и достигая пика активности через 6 часов, лизиноприл сохраняет в крови концентрацию, достаточную для контроля АД, в течение 24 часов. Таким образом, имея длительный период полувыведения ($T_{1/2} = 12,6$ ч), препарат оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. При АГ начальная доза составляет 10 мг/сут при однократном приеме с последующим возможным постепенным увеличением до 40 мг/сут и возможностью двукратного применения [16].

Препарат характеризуется благоприятным профилем переносимости: не вызывает резкого снижения АД на старте терапии и феномена «рикошета» при отмене. Обладая вазодилатирующими и ангиопротективными свойствами, в том числе вследствие улучшения эластичности и дилатации сонной артерии, а также тормозящего влияния на чувствительность барорецепторов синокаротидной зоны и стимуляции *peragus vagus*, лизиноприл не вызывает рефлекторной тахикардии, свойственной некоторым другим классам антигипертензивных препаратов [16, 17].

Являясь периферическим вазодилататором, лизиноприл, как и все ИАПФ, расширяет преимущественно артериолы, приводя к уменьшению ОПСС и снижению АД. Способность уменьшать тонус вен приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и рефлекторному уменьшению сердечного выброса. Снижение концентрации ангиотензина II закономерно уменьшает выработку альдостерона, что способствует увеличению диуреза и снижению объема циркулирующей крови (ОЦК) [16]. Таким образом, антигипертензивные механизмы ИАПФ влияют на все основные звенья патогенеза АГ: ОЦК, ОПСС и сердечный выброс, делая препараты этой группы «универсальными средствами» в лечении АГ.

Более поздние исследования также подтвердили клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности лизиноприла [18–23]. Так, в сравнительном клиническом исследовании было выявлено, что собственная антигипертензивная активность лизиноприла не уступает эффективности телмисартана — одного из самых «титированных» представителей относительно нового класса блокаторов рецепторов ангиотензина II [19]. По результатам небольшого, но рандомизированного исследования, опубликованного G. S. Stergiou и соавторами в 2003 году, 32 больных, получавшие 80 мг телмисартана или 20 мг лизиноприла, не отличались по значениям АД как при офисном измерении, так и по данным суточного мониторирования АД [19]. В данном исследовании, как и во всех предшествующих, в качестве основного побочного эффекта лизиноприла, возникающего в 4,3–7,2% случаев, упоминался сухой кашель, в основе которого лежит увеличение синтеза брадикинина [11, 12, 16, 18, 19–23].

Еще в 1990-х годах в работах M. Diamant и соавторов и K. Landmark и соавторов было проведено прямое сравнение антигипертензивной эффективности двух ИАПФ — эналаприла и лизиноприла, показавшее превосходство последнего при сопоставимой переносимости обоих препаратов [24, 25].

Обладая свойством блокады РААС — универсального патогенетического механизма прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, лизиноприл может с успехом использоваться не только при изолированной АГ, но и у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений на разных этапах сердечно-сосудистого континуума [4, 17].

До открытия РААС и механизмов ее функционирования основным способом борьбы с АГ было уменьшение ОЦК, а препаратами, используемыми с этой целью, — диуретики. Применяемые с середины XX века препараты этого класса до сих пор не только не утратили своей актуальности, но и с момента появления первого отчета Объединенного Национального комитета (JNC) в 1977 году и первого отчета ВОЗ в 1978 году по-прежнему определяются рекомендациями ВОЗ/Международного общества гипертонии как препараты первой линии для начала лечения АГ [11, 12]. Основными группами диуретиков, используемыми в лечении АГ, являются тиазидные и тиазидоподобные, а также антагонисты альдостерона. Использование петлевых диуретиков ограничено urgentными ситуациями, при которых требуется быстрое снижение АД (гипертонический криз), а также в условиях выраженного отека, обусловленного сочетанной патологией (ХСН, хроническая болезнь

почек) [12]. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ отсутствуют жесткие критерии выбора того или иного препарата в конкретной клинической ситуации, однако неоднократно подчеркивается неблагоприятный метаболический профиль тиазидных диуретиков, проявляющийся в первую очередь развитием гипергликемии и повышенным риском развития сахарного диабета у предрасположенных лиц [12].

Из тиазидоподобных диуретиков в РФ зарегистрированы хлорталидон, индапамид и индапамид ретард [26]. Механизм антигипертензивного действия препаратов этой группы основывается не столько на их диуретическом эффекте (обусловленном уменьшением реабсорбции натрия в проксимальных извитых канальцах нефронов) и уменьшении ОЦК, сколько на прямой способности влиять на гладкомышечные клетки артериол, способствуя периферической вазодилатации и снижению ОПСС [26, 27]. Описанный двойной механизм действия характерен и для индапамида и обеспечивает ему как кратковременный, так и долгосрочный антигипертензивный эффект [27, 28].

Индапамид, принятый внутрь, обладает высокой биодоступностью (90–95%), длительным периодом полувыведения (15–25 часов, в среднем — 18 часов), что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект в течение суток [17]. Препарат начинает действовать через 30 минут после приема, максимальная концентрация достигается через 12 часов. Прием пищи может замедлить абсорбцию вещества, но не влияет на его биодоступность. До 93–97% индапамида выводится в виде метаболитов, 75–80% — через почки, до 20% — через кишечник, 3–7% вещества выводится в неизменном виде [26, 27].

В сравнительном метаанализе G. C. Roush и соавторы (2018) показали, что антигипертензивная активность индапамида не только не уступает другим препаратам из класса диуретиков (гидрохлоротиазиду и хлорталидону), но и превосходит их [29]. Метаанализ J. Vague и соавторов (2007), в который вошли результаты 10 818 пациентов из 80 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в период с 1973 по 2007 годы, продемонстрировал большую эффективность индапамида ретард по его способности снижать как систолическое, так и диастолическое АД по сравнению с представителями различных классов антигипертензивных препаратов: ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция [30].

Характерно, что индапамид оказывал значимое влияние как на диастолическое, так и на систоли-



-  1,5 мг + 5 мг
-  1,5 мг + 10 мг
-  1,5 мг + 20 мг



Зона комфортного давления

 **ДИРОТОН® ПЛЮС**
индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка
- Оптимальный уровень безопасности

Торговое наименование: Диротон® Плюс. Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: С09ВА03. Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением, 1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4, 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Показания к применению. Эссенциальная артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания. Повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ, повышенная чувствительность к индапамиду или другим производным сульфонамида, повышенная чувствительность к вспомогательным веществам препарата, ангионевротический отёк в анамнезе, включая отёк Квинке, связанный с применением ингибиторов АПФ, наследственный или идиопатический ангионевротический отёк, тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжёлые нарушения функции печени, гипокалиемия, одновременное применение препарата Диротон® Плюс и препаратов, содержащих алискирен, пациентами с сахарным диабетом или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), беременность или грудное вскармливание, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), непереносимость лактозы, галактоземия, синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы. Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Диротон® Плюс можно принимать независимо от приема пищи. Препарат Диротон® Плюс назначается взрослым пациентам, у которых достигнут адекватный контроль артериальной гипертензии на фоне приема лизиноприла и индапамида, которые пациент принимает одновременно в тех же дозах, что и в комбинированном препарате. Рекомендованная доза составляет 1 капсулу в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза – 1 капсула. Побочные действия, ожидающиеся при одновременном применении индапамида и лизиноприла: макулопатическая сыпь; геморрагический васкулит; головокружение, головная боль, утомляемость, диарея, сухой кашель и тошнота; выраженное снижение АД; нарушение функции почек. С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения: хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс регистрационный номер: ЛП-004534

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, факс: (495) 987-15-56, e-mail: centr@g-richter.ru, www.g-richter.ru



ГЕДЕОН РИХТЕР

ческое АД [30, 31], что обусловлено его диуретическими и прямыми миорелаксирующими эффектами в отношении сосудистой стенки. При этом длительный прием препарата приводил к постепенному усилению его антигипертензивной активности [31, 32].

Индапамид отличается благоприятным метаболическим профилем: препарат не влияет на липидный обмен, включая концентрацию триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой и высокой плотности; не влияет на углеводный обмен, в том числе у пациентов с сахарным диабетом [29, 32–35].

Наряду с несомненной антигипертензивной активностью индапамида и его благоприятным метаболическим профилем необходимо отметить также положительное влияние препарата на сердечно-сосудистые риски, в том числе риски развития новых случаев ХСН, что продемонстрировано результатами многочисленных исследований [29, 33–35]. Особенно показательными можно считать результаты метаанализа, проведенного P. Chen и соавторами (2015), которые на примере данных 112 113 пациентов с ГБ из 19 рандомизированных исследований продемонстрировали существенное уменьшение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов — ОШ: 0,78, $p < 0,001$), ХСН (ОШ: 0,57, $p < 0,001$) и инсульта (ОШ: 0,82, $p = 0,016$) на фоне приема тиазидоподобных диуретиков по сравнению с тиазидными [36].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — независимый фактор риска у больных АГ и начальное звено сердечно-сосудистого континуума, развивающееся вследствие активации РААС. В связи с этим именно ИАПФ, как блокаторы РААС, считаются лидерами по способности вызывать регресс гипертрофии миокарда. В исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood pressure and Lisinopril Evaluation) у пациентов с АГ была доказана способность лизиноприла в дозе 20 мг/сут уменьшать ГЛЖ, что определялось снижением индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8 % (рис. 1) [20].

В исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) при сравнении кардиопротективных эффектов лизиноприла в дозе 10–20 мг/сут и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в дозе 2–10 мг/сут у больных АГ пожилого возраста, ИАПФ лизиноприл существенно уменьшал степень выраженности ГЛЖ [38]. Так, на фоне терапии лизиноприлом индекс массы миокарда уменьшился на 27 г/м², а при лечении амлодипином — на 25,7 г/м² ($p < 0,05$) [38].

Рисунок 1. Изменение индекса массы миокарда левого желудочка при терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут (адаптировано по [20])

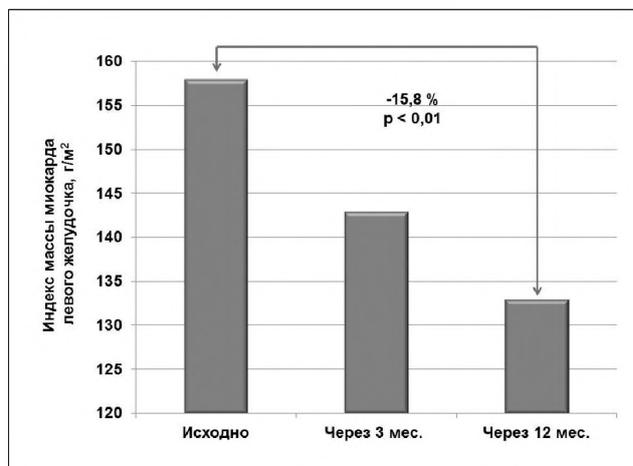
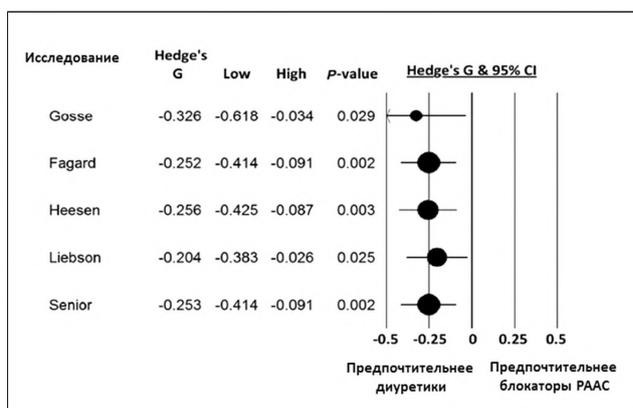


Рисунок 2. Сравнительная оценка влияния диуретиков и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на массу миокарда левого желудочка (адаптировано по [29])



Примечание: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

С учетом представлений о патогенезе возникновения и прогрессирования ГЛЖ и результатов рандомизированных исследований за ИАПФ прочно закрепилось мнение как о препаратах, обладающих максимальной эффективностью по снижению выраженности ГЛЖ. Однако результаты опубликованного в 2018 году метаанализа G. C. Roush и соавторов, включавшего результаты 12 сравнительных исследований по влиянию ИАПФ эналаприла и диуретиков (хлорталидона, индапамида и комбинации калийсберегающий диуретик/гидрохлоротиазид) на ремоделирование миокарда у пациентов с АГ и ГЛЖ, выявили преимущества диуретиков перед ИАПФ [29]. По данным P. Gosse и соавторов (2000) и R. Senior и соавторов (1993), у больных АГ с верифицированной ГЛЖ индапамид на 6,5 г/м² больше по сравнению с эналаприлом уменьшал массу миокарда левого желудочка ($p < 0,035$) [29, 38, 39]. При этом отсутствовали различия между группа-

ми по степени снижения АД, а также уменьшению конечно-диастолического размера и толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки ($p > 0,05$) (рис. 2) [29].

В общем заключении G. C. Roush и соавторы (2018) подчеркивают, что тиазидоподобные диуретики (индапамид и хлорталидон) уменьшают ГЛЖ на 37% эффективнее, чем ингибиторы РААС, что следует расценивать в качестве фактора более благоприятного прогноза у больных, получающих эту группу препаратов [27, 29].

Наряду с кардиопротективными эффектами, заключающимися в уменьшении степени ГЛЖ и профилактике развития новых случаев ХСН, как у ИАПФ, так и у тиазидоподобных диуретиков, описаны и другие органопротективные свойства у пациентов с АГ.

Так, в результатах крупного исследования ALLHAT [41] органопротективные свойства лизиноприла проявились в снижении новых случаев развития сахарного диабета. В исследовании H. Parving, включавшем 3 463 пациентов с АГ и сахарным диабетом 2-го типа, через 3 месяца приема лизиноприла отмечено не только достижение целевых значений АД у большинства пациентов, но и улучшение фильтрационной способности почек, что проявилось в значимом снижении уровня креатинина, который исходно был повышен у 50% включенных в исследование больных [42]. Значительные нефропротективные эффекты лизиноприла были отмечены и в рандомизированном исследовании CALM, в котором пациенты с АГ и сахарным диабетом с микроальбуминурией получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут и/или кандесартан в дозе 16 мг/сут в течение 12 недель. При одинаковом влиянии на снижение АД способность лизиноприла уменьшать степень микроальбуминурии была более значимой и сравнимой по эффективности с двойной блокадой РААС ИАПФ и блокатором ангиотензиновых рецепторов [43]. Аналогичные результаты были получены в исследовании VANEPHRON D, в котором сравнивалось влияние лизиноприла и лозартана или комбинации этих препаратов на альбуминурию, вызванную нефропатией диабетического или иного генеза [44, 45].

Вызывает интерес тот факт, что лизиноприл показал свою эффективность на большой популяции российских пациентов, для которых характерна высокая распространенность коморбидной патологии (заболеваний легких, в частности хронической обструктивной болезни легких, желудочно-кишечного тракта и печени) [46]. При этом результатами отечественных исследований также были подтверждены

как антигипертензивные эффекты препарата, так и его нефропротективные свойства [47, 48].

В лечении пациентов с АГ как на начальных стадиях заболевания, так и на этапе прогрессирующего поражения органов-мишеней часто возникает необходимость усиления антигипертензивной активности препарата, назначенного в виде монотерапии, или использования комбинаций лекарственных препаратов с целью достижения дополнительных эффектов. Начиная с рекомендаций ESH/ESC 2007 года, подчеркивается недостаточная эффективность монотерапии любым антигипертензивным препаратом независимо от его класса, особенно у больных АГ 2-й и 3-й степени [11, 12]. Опыт практической работы, как и дизайны различных рандомизированных клинических исследований, являются тому подтверждением — при недостаточной эффективности изучаемых препаратов предусмотрена вторая и даже третья линия терапии, как например, в исследовании ALLHAT [41].

Метаанализ 42 исследований, проведенный D. Wald и соавторами в 2009 году, цитируемый в Национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ, показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств обладает аддитивным и взаимопотенцирующим действием, более выраженно снижая АД по сравнению с повышением дозы одного препарата [12, 42].

В качестве неоспоримых преимуществ комбинированной терапии в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ указывается более быстрый ответ на терапию у большего числа пациентов [11, 12], что особенно важно для больных высокого риска, более высокая вероятность достижения целевого АД и, что немаловажно, фармакологический и физиологический синергизм между препаратами разных классов, особенно ярко проявляющийся именно при совместном применении ИАПФ и диуретиков, что делает эту комбинацию препаратов наиболее рациональной. С учетом этого представляется более целесообразным использование фиксированных терапевтических доз двух антигипертензивных препаратов в одной таблетке, что обеспечивает более высокую приверженность терапии и улучшает контроль АД при условии применения более низких доз каждого из компонентов «мульти-таблетки» и меньших рисках развития побочных эффектов [12].

В течение длительного времени в РФ отсутствовала фиксированная комбинация лизиноприла и индапамида; наиболее часто используемыми были сочетания лизиноприла и гидрохлортиазида или сочетания индапамида с другими представи-

телями ИАПФ (эналаприлом, каптоприлом, рамиприлом и периндоприлом). Согласно результатам отечественного эпидемиологического исследования ПИФАГОР III, в реальной популяции больных АГ лизиноприл является вторым по частоте применения препаратом, как в целом, так и среди ИАПФ (после эналаприла). Его систематически принимают 15 % пациентов, получающих ИАПФ. Индапамид, на долю которого приходится до 67 % принимаемых пациентами диуретиков, лидирует по частоте использования среди этой группы препаратов [11, 12, 40]. Исследователями отмечено увеличение доли фиксированных комбинаций по сравнению с предыдущими годами.

В новую фиксированную комбинацию лизиноприла и индапамида (Диротон®Плюс, компания «Гедеон Рихтер», Венгрия) вошли хорошо изученные препараты, продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность на протяжении нескольких десятилетий использования. Оба компонента обладают свойствами периферических вазодилататоров, усиливая антигипертензивные эффекты друг друга, при этом они отличаются метаболической нейтральностью, не вызывают нарушений углеводного и липидного обмена, что особенно актуально, учитывая большую распространенность метаболических нарушений в популяции пациентов с АГ. Аддитивные и взаимопотенцирующие эффекты обоих действующих веществ в составе препарата не должны ограничиться лишь более быстрым и полным достижением целевых уровней АД по сравнению с монотерапией отдельными компонентами, но призваны продемонстрировать значительные возможности по профилактике сердечно-сосудистых событий у больных на разных этапах сердечно-сосудистого континуума. Таким образом, сохранив все преимущества привычных для врачей и больных отдельных монокомпонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, препарат Диротон®Плюс («Гедеон Рихтер») адаптирован под реальные потребности докторов и их пациентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия). / The paper is supported by the company Gedeon Richter (Hungary).

Список литературы / References

1. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001;358(9294):1682–1686.
2. Федеральная служба государственной статистики. Российский статистический ежегодник. 2017 (на русском и ан-

глийском языках). Здравоохранение. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf. Посещение 15.05.2018. [Federal State Statistics Service. Russian statistical yearbook. 2017. Health Care System. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf. Accessed on 15.05.2018. In Russian and English].

3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(1):5–10. [Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11(1):5–10. In Russian].

4. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991;121(4 Pt 1):1244–1263.

5. Morgan L, Broughton PF, Kalsheker N. Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *Int J Biochem Cell Biol*. 1996;28(11):1211–1222.

6. Ahmad S, Varagic J, Groban L, Dell'italia LJ, Nagata S, Kon ND et al. Angiotensin-(1–12): a chymase-mediated cellular angiotensin II substrate. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(5):429. doi:10.1007/s11906-014-0429-9

7. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016;10(3):162–171. doi:10.1177/1753944716642677

8. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th Edition. Elsevier. 2014;2:639 p.

9. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010;15(6):461–468. doi:10.1177/1358863X10382946

10. Kim SA, Park JB, O'Rourke MF. Vasculopathy of aging and the revised cardiovascular continuum. *Pulse (Basel)*. 2015;3(2):141–147. doi:10.1159/000435901

11. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *J Am Med Assoc*. 2014;311(5):507–520. doi:10.1001/jama.2013.284427

12. Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2013. Scardio.ru. [Guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension. Scardio.ru. 2013. In Russian].

13. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2002; 89(2A):3A–10A.

14. Hass A, Oz H, Mashavi M, Shargorodsky M. Role of RAAS and adipokines in cardiovascular protection: effect of different doses of angiotensin II receptor blocker on adipokines level in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8(10):709–714. doi:10.1016/j.jash.2014.07.033

15. Brunner DB, Desponds G, Biollaz J, Keller I, Ferber F, Gavras H et al. Effect of a new angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 and its lysine analogue on the components of the renin system in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11(5):461–467.

16. Pharmacologic group — angiotensin converting ferments. Lisinopril. URL: https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_192.htm (15.05.2018)

17. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2017;57(9):77–82. [Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients. *Kardiologiya*. 2017;57(9):77–82. In Russian].

18. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(1):113–119.
19. Stergiou GS, Efstathiou SP, Roussias LG, Mourtoulakis TD. Blood pressure and pulse pressure lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;42(4):491–496.
20. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation.* 1997;95(6):1464–70.
21. Rosei EA, Rizzoni D, Comini S, Boari G, Nebivolol-Lisinopril Study Group. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicentre, double-blind study. *Blood Press Suppl.* 2003;1:30–5.
22. Jensen HA. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A.* 1992;14(6):1095–110.
23. Os I, Bratland B, Dahlof B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens.* 1991;9(12):1097–104.
24. Diamant M, Vincent HH. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 1999;13(6):405–412.
25. Landmark K, Tellnes G, Fagerthun HE, Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1991;111(26):3176–3179.
26. Pharmacologic group — diuretics. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_36025.htm (15.05.2018)
27. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19(1):5–13. doi:10.1177/1074248413497257
28. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, Lavie CJ, O’Keefe JH. Evidence-based diuretics: focus on chlorthalidone and indapamide. *Future Cardiol.* 2015;11(2):203–217. doi:10.2217/fca.14.83
29. Roush GC, Abdelfattah R, Song S, Kostis JB, Ernst ME, Sica DA. Hydrochlorothiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(6):1247–1255.
30. Baguet JP, Legalliecer B, Auquier P, Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53.
31. Напалков Д. А. Антигипертензивная эффективность современного метаболически нейтрального диуретика индапамида. *Лечащий врач.* 2007;8:69–70. [Napalkov DA. Antihypertensive efficacy of modern metabolic neutral diuretic indapamide. *Lechaschij Vrach = Treating Physician.* 2007;8:69–70. In Russian].
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс. URL: vidal.ru/drugs/diroton-plus. [Manual for the medication Dirotone® Plus. URL: vidal.ru/drugs/diroton-plus].
33. Kaplan NM. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? *Hypertension.* 2015;65(5):983–984. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05138
34. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born BJ. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2015;65(5):1033–1040. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122
35. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(11):2634–2642. doi:10.1111/jcmm.13205
36. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective effect of thiazide-like diuretics: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2015;28(12):1453–1463. doi:10.1093/ajh/hpv050
37. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001;19(2):303–309.
38. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Guéret P, Karpov Y et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens.* 2000;18(10):1465–75.
39. Senior R, Imbs JL, Bory M, Amabile G, Denis B, Zannad F et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22 Suppl 6: S106–110.
40. Подзолков В. И., Брагина А. Е. Стратегия использования индапамида ретард в профилактике синдрома раннего старения сосудов. *Кардиология.* 2015;55 (11):106–112. [Podzolkov VI, Bragina AE. The strategy of indapamide retard use in the prevention of the early vascular aging syndrome. *Kardiologiya.* 2015;55 (11):106–112. In Russian].
41. ALLHAT Authors. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker VS diuretic. *J Am Med Assoc.* 2002;288(23):2981–2996.
42. Parving HH. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications.* 1996;10 (3):133–135.
43. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *Br Med J.* 2000;321(7274):1440–1444.
44. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;369(20):1892–1903. doi:10.1056/NEJMoa1303154
45. Ruggenti P. Dual renin-angiotensin system blockade for nephroprotection. *Nephrol Ther.* 2017;13 Suppl 1: S43–S45. doi:10.1016/j.nephro.2017.02.006
46. Джаиани Н. А. Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертензии у пациентов с сопутствующей патологией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(5):565–571. [Dzhaiiani NA. Choice of Lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2014;10(5):565–571. In Russian].
47. Поздняков Ю. М., Волков В. С., Милягин В. А., Якушин С. С. Монотерапия артериальной гипертензии I–II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни сердца и сосудов.* 2006;1(4):47–50. [Pozdnjakov YM, Volkov VS, Milyagin VA, Yakushin SS. Monotherapy hypertension grade I–II. Experience of using Lisinopril (results of a multicenter study). *Bolezni Serdtsa i Sosudov = Cardiovascular Disease.* 2006;1(4):47–50. In Russian].
48. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Ирузид и Ирумед. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией.

Consilium Medicum. 2005;7(1):3–7. [Chazova EI, Ratova LG. Iruzid and Irumed. Nephroprotection in patients with essential hypertension. Consilium Medicum. 2005;7(1):3–7. In Russian].

49. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009;122(3):290–300.

Информация об авторах

Подзолков Валерий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Драгомирецкая Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Author information

Valery I. Podzolkov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases # 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University;

Natalia A. Dragomiretskaya, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases # 2, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.