

Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины

Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е., Абрамова А. А., Лория И. Ж.,
Медведев И. Д., Аквицкая Д. В.

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова" Минздрава России (Сеченовский Университет). Москва, Россия

В статье представлены современные данные о выборе антигипертензивных препаратов с позиции пациентоориентированной медицины. Представлены преимущества комбинированной стартовой терапии с точки зрения влияния на приверженность терапии, достижения целевых цифр артериального давления, органопroteкции. Приведены данные об эффективности фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и тиазидоподобного диуретика, в частности, наиболее часто используемого ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и индапамида пролонгированного действия. Данная комбинация обладает не только высокой эффективностью, но и метаболической нейтральностью, что позволяет использовать ее у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, заболеваниями печени. Приводятся данные о новых положительных эффектах лизиноприла и индапамида, в частности, о влиянии индапамида на кишечную микробиоту. Описаны потенциальные преимущества данной комбинации в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии у российских пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность терапии, фиксированная комбинация, лизиноприл, индапамид, органопroteкция.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Поступила 21/02-2023

Рецензия получена 19/03-2023

Принята к публикации 06/04-2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Ветлужская М. В., Брагина А. Е., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Медведев И. Д., Аквицкая Д. В. Эффективная терапия артериальной гипертензии с позиции пациентоориентированной медицины. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3539. doi:10.15829/1728-8800-2023-3539. EDN UXKKXM

Effective therapy of hypertension from the standpoint of patient-centered medicine

Podzolkov V. I., Vetluzhskaya M. V., Bragina A. E., Abramova A. A., Loria I. Zh., Medvedev I. D., Akvitskaya D. V.
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

The article presents current data on the choice of antihypertensives from the standpoint of patient-centered medicine. The advantages of combined initial therapy includes high medical adherence, achievement of target blood pressure, and organ protection. Data on the effectiveness of a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a thiazide-like diuretic, in particular, the most commonly used angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and long-acting indapamide, are presented. This combination is not only highly effective, but also metabolically neutral, which allows it to be used in patients with obesity, diabetes, and liver diseases. Data are presented on the new favorable effects of lisinopril and indapamide, in particular, on the effect of indapamide on the intestinal microbiota. The potential advantages of this combination as an initial therapy for hypertension in Russian patients are described.

Keywords: hypertension, adherence to therapy, fixed-dose combination, lisinopril, indapamide, organ protection.

Relationships and Activities. The publication of this article was supported by the Gedeon Richter company, which did not affect the authors' opinion.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Vetluzhskaya M. V.* ORCID: 0000-0001-9733-4813, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Abramova A. A. ORCID: 0000-0002-3311-6072, Loria I. Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Medvedev I. D. ORCID: 0000-0003-4210-2841, Akvitskaya D. V. ORCID: 0000-0002-5430-403X.

*Corresponding author:
vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru

Received: 21/02-2023

Revision Received: 19/03-2023

Accepted: 06/04-2023

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru

[Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, директор клиники факультетской терапии № 2, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Ветлужская М. В.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Абрамова А. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Медведев И. Д. — к.м.н., доцент факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Аквицкая Д. В. — ординатор кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5430-403X].

For citation: Podzolkov V. I., Vetluzhskaya M. V., Bragina A. E., Abramova A. A., Loria I. Zh., Medvedev I. D., Akvitskaya D. V. Effective therapy of hypertension from the standpoint of patient-centered me-

dicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3539. doi:10.15829/1728-8800-2023-3539. EDN UXKKXM

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивный(-е) препарат(-ы), АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — COrona Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов позволяет повысить приверженность пациентов терапии и ее эффективность за счет достижения целевых цифр артериального давления и органопroteкции.

Что добавляют результаты исследования?

- Фиксированная комбинация лизиноприла и индапамида пролонгированного действия наиболее целесообразна в качестве стартовой терапии артериальной гипертензии у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, заболеваниями печени в связи с особенностью фармакодинамики данных препаратов.

Key messages

What is already known about the subject?

- The use of fixed-dose combinations of antihypertensive agents makes it possible to increase medical adherence and effectiveness of therapy by achieving target blood pressure and organ protection.

What might this study add?

- A fixed-dose combination of lisinopril and long-acting indapamide is most appropriate as an initial therapy for hypertension in patients with obesity, metabolic syndrome, liver diseases due to its pharmacodynamics features.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к числу наиболее распространенных в мире хронических неинфекционных заболеваний взрослого населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за период с 1975 по 2015гг число лиц, страдающих АГ, увеличилось с 594 млн до 1,13 млрд¹. С возрастом частота АГ растет, достигая 60% у лиц >60 лет. Тенденция к росту заболеваемости АГ, наиболее заметная в странах с низким и средним уровнем дохода, обусловлена не только старением населения, но и кластеризацией (от "кластер" — "совокупность взаимосвязанных объектов") таких факторов риска, как ожирение, нерациональное питание, малоподвижный образ жизни [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), крупнейшего российского эпидемиологического исследования, распространенность АГ в России в 2011г составила 44% [2] и, согласно результатам ЭССЕ-РФ-2, возросла до 45,8% в 2017г [3]. При этом основной прирост заболеваемости АГ наблюдался у мужчин, что, возможно, связано с большей частотой ожирения, курения и злоупотребления алкоголем [2]. Наряду с высокой распространенностью, для АГ характе-

рен низкий уровень приверженности больных терапии. В метаанализе 2022г с включением 27785595 больных АГ от 27 до 40% пациентов не придерживались назначенного лечения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода населения [4]. Целевого уровня артериального давления (АД) достигают не >17-31% пациентов в странах с высоким уровнем дохода [5]. В России, по данным скринингового исследования МММ-19 (May Measurement Month 2019), лишь 73,6% пациентов с АГ получают антигипертензивную терапию (АГТ), при этом >1/3 пропускают прием препаратов, а целевого уровня АД достигают только 17,2% женщин и 11,8% мужчин [6]. По данным Росстата, численность населения России на 01 января 2023г составляет 146424 тыс. человек², таким образом, около 17 млн пациентов нуждаются в назначении АГТ, а от 7,9 до 11,5 млн — в ее коррекции. Важно отметить, что помимо высокой распространенности, низкой информированности и приверженности терапии пациентов, АГ сохраняет лидирующее положение среди причин смерти у взрослого населения в развитых странах. Уровень систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. определяет 70% мировой смертности и летальности [7]. Ежегодно от АГ умирает ~10,8 млн человек, а бремя болезни (DALY — Disability-Adjusted Life Years, годы жизни, скорректированные на инвалидность) достигает 235 млн/год [8]. В период пандемии COVID-19 (COrona Virus Disease 2019, новая

¹ World Health Organization. Global NCD target: prevent heart attacks and strokes through drug therapy and counselling. Geneva (CH): WHO; 2016 [cited 2023 Feb 05]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312283>.

² <https://showdata.gks.ru/report/278928/>.

коронавирусная инфекция 2019г) проблемы АГ стали еще более актуальными, т.к. наличие данного заболевания ассоциировано с риском тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [9]. Таким образом, эффективное лечение АГ остается одной из первоочередных задач практического здравоохранения в России и мире.

Методологические подходы

Поиск литературных источников для обзора проводился на русском и английском языках в системах индексирования научных публикаций PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. В качестве поисковых запросов были использованы ключевые слова и словосочетания: "артериальная гипертензия", "приверженность терапии", "фиксированная комбинация", "лизиноприл", "индапамид", "органопroteкция"; "arterial hypertension", "adherence to treatment", "fixed-dose combination", "lisinopril", "indapamide", "organoprotection". Поиск проводили по заголовкам и ключевым словам. Глубина поиска составила 10 лет, за исключением более ранних фундаментальных работ, посвященных изучению механизмов действия антигипертензивных препаратов (АГП), а также крупных рандомизированных клинических исследований. Всего отобрано 38 публикаций.

Результаты

Основной целью лечения АГ является увеличение продолжительности жизни и снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений за счет достижения целевых уровней АД и органопroteкции. В многочисленных исследованиях была показана низкая эффективность монотерапии при АГ [10, 11]. Целевых уровней АД достигает лишь 1/3 пациентов, получающих один АГП [12], а снижение уровня АД в 5 раз ниже по сравнению с комбинированной терапией из двух препаратов разных классов [10]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ~90% пациентов с АГ нуждались в назначении не <2 АГП для достижения целевых уровней АД [13]. В исследовании STITCH (Simplified Treatment Intervention to Control Hypertension) назначение комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретика обеспечило лучший контроль за уровнем АД по сравнению с постепенной титрацией дозы одного АГП в течение 6 мес. [14]. В исследовании PATHWAY (Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy) сочетание лозартана и гидрохлортиазида было эффективнее по сравнению с монотерапией любым из этих препаратов, при этом по частоте отмены препаратов из-за возникновения побочных явлений сравниваемые группы не различались [15]. Согласно современным клиническим рекомендациям, опти-

мальная тактика ведения пациентов с АГ подразумевает назначение комбинации 2 препаратов с взаимодополняющими механизмами действия в качестве стартовой терапии, кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., >80 лет и с синдромом старческой астении [16]. Однако увеличение количества препаратов и сложность режима их приема, как правило, приводит к снижению приверженности терапии, что, в свою очередь, неблагоприятно влияет на прогноз пациентов. В мета-анализе 2017г, включавшем 1356188 пациентов с АГ, было показано, что низкая приверженность к терапии достоверно повышает риск развития инсультов [17]. Одним из важных решений этой проблемы является использование фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке. Согласно данным двух метаанализов (2010г и 2017г), назначение фиксированной комбинации АГП в одной таблетке улучшает приверженность пациентов терапии, приводит к более выраженному снижению АД по сравнению со свободной комбинацией отдельных препаратов и, таким образом, повышает эффективность лечения и улучшает прогноз [18, 19]. Аналогичные результаты были получены в крупном когортном исследовании с участием 484493 пациентов: при старте терапии с фиксированной комбинацией АГП вероятность приверженности лечению была на 13% выше [20]. В исследовании Verma AA, et al. [21], включавшем 13350 участников, назначение фиксированной комбинации пожилым пациентам >65 лет снижало частоту неблагоприятных исходов (смерти или госпитализации по причине острого инфаркта миокарда, инсульта или сердечной недостаточности) в течение 5-летнего периода наблюдения, при этом количество дней, когда пациенты принимали назначенную АГТ, было выше на 28%. Ранее одним из обоснований применения в клинической практике свободной комбинации АГП являлось предположение о влиянии времени приема лекарств на эффективность терапии и прогноз пациентов. Однако исследование TIME (The Treatment in Morning versus Evening) показало, что частота сердечно-сосудистых событий не зависит от режима приема АГП [22]. Таким образом, старт терапии АГ с фиксированных комбинаций в одной таблетке имеет явные преимущества по сравнению со свободной комбинацией не только для пациента и лечащего врача, но и для системы здравоохранения в целом, что представлено на рисунке 1.

Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по диагностике и лечению АГ у взрослых 2020г, к рациональным относятся комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — иАПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину с антагонистом кальция или тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [16].

ДИРОТОН® ПЛЮС

индапамид + лизиноприл

- Контроль артериального давления¹
- Уменьшение гипертрофии левого желудочка¹
- Оптимальный уровень безопасности¹



Зона комфортного давления

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДИРОТОН® ПЛЮС

Регистрационный номер: ЛП-004534 от 01.07.2021.

Торговое наименование: Диротон® Плюс.

Группировочное наименование: индапамид + лизиноприл. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + АПФ ингибитор). Код АТХ: C09BA03. 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, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), печеночная энцефалопатия или тяжелые 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, синдром 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: макулопапулезная 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: 3 года для дозировок 1,5 + 10 мг и 1,5 + 20 мг и 2 года – для дозировки 1,5 + 5 мг. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Перед применением ознакомьтесь с полной инструкцией по препарату Диротон® Плюс. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс.



Рис. 1 Преимущества фиксированных комбинаций АГП.

Примечание: АД — артериальное давление.

При этом в качестве стартовой АГТ в отсутствии особых клинических ситуаций предпочтительнее комбинация блокатора РААС и диуретика (или антагониста кальция), желательна фиксированная для повышения приверженности терапии.

ИАПФ и диуретики являются наиболее часто назначаемыми АГП [5]. Антигипертензивный эффект тиазидных и тиазидоподобных диуретиков преимущественно обусловлен их действием на начальную часть дистальных извитых канальцев и усилением натрийуреза. Однако для диуретиков характерно возникновение реактивного повышения уровней ренина и альдостерона в крови за счет активации РААС, что ограничивает их антигипертензивный эффект. ИАПФ реализуют свое действие за счет снижения продукции ангиотензина II, а также подавления распада брадикинина, что приводит к снижению активности РААС и усилению эффектов калликреин-кининовой системы. Совместное использование диуретика и ИАПФ позволяет нивелировать побочные эффекты отдельных препаратов — снизить реактивную гиперренинэмию и гиперальдостеронизм, а также риск гипокалиемии на фоне терапии диуретиками за счет добавления ИАПФ или повысить активность ренина у пациентов с гипорениновой АГ при добавлении к ИАПФ диуретика. Кроме того, диуретик и ИАПФ потенцируют взаимный эффект, что позволяет использовать более низкие дозы каждого отдельного препарата для достижения целевых уровней АД и, следовательно, снижать вероятность дозозависимых побочных явлений.

В систематическом обзоре и метаанализе 2020г, в котором сравнивалось влияние классов АГП на

основные сердечно-сосудистые конечные точки, показано, что ИАПФ наиболее эффективны в снижении риска острого инфаркта миокарда, а назначение диуретиков ассоциировано с более низким риском реваскуляризации коронарных артерий [23]. Согласно данным многочисленных клинических исследований, назначение ИАПФ вместе с диуретиком целесообразно при гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), а также у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), диабетической и недиабетической нефропатией [10, 24].

Таким образом, комбинация ИАПФ и диуретика является безопасной, хорошо переносимой, эффективной и, вследствие этого, одной из наиболее часто назначаемых в России и мире [25]. В России врачи часто отдают предпочтение фиксированной комбинации, содержащей индапамид пролонгированного действия и лизиноприл, т.к. в ее состав входят хорошо изученные препараты с подтвержденной эффективностью и безопасностью [26]. Наличие вариантов фиксированных комбинаций (1,5 мг + 5 мг, 1,5 мг + 10 мг, 1,5 мг + 20 мг) позволяет реализовать принцип пациентоориентированности, первостепенный для современного здравоохранения, и упростить подбор и титрование дозы на приеме врача в каждом конкретном случае. Чем же обусловлен выбор конкретных компонентов данной комбинации — индапамида в качестве диуретика и лизиноприла как представителя ИАПФ?

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики уже длительное время широко используются для лечения АГ. Несмотря на антигипертензивную эффективность тиазидов, в частности, гидрохлортиазида,

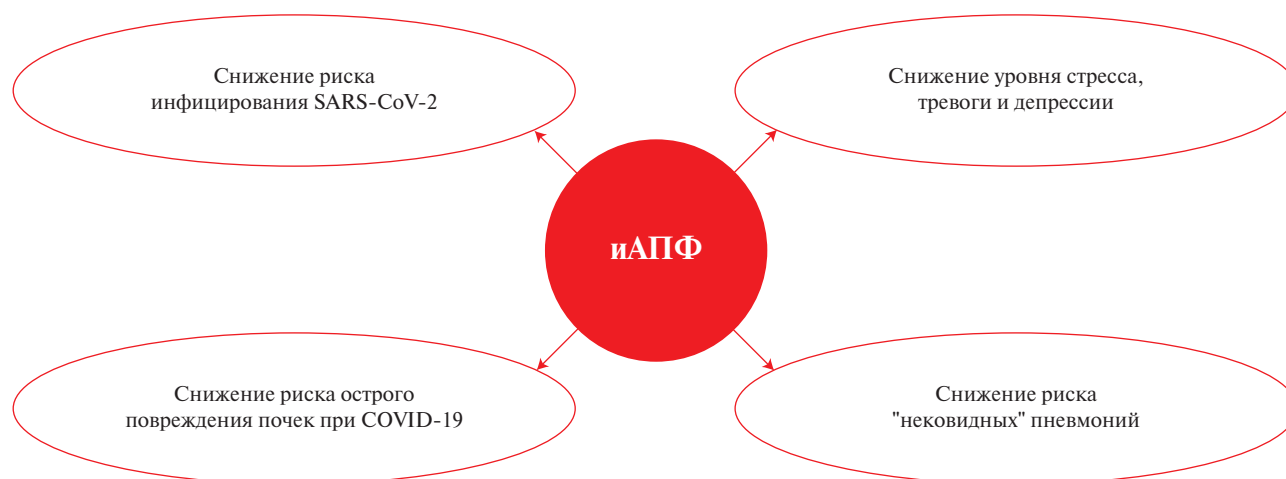


Рис. 2 Дополнительные положительные эффекты иАПФ в период пандемии COVID-19.

Примечание: иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, COVID-19 — COroNa Virus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019г), SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром.

их применение требует тщательного мониторингирования ряда лабораторных показателей ввиду неблагоприятного метаболического профиля данных препаратов и риска развития гипокалиемии, гипомagneмии, гиперурикемии и гипергликемии. Назначение средних и высоких доз гидрохлортиазида часто приводит к гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Поэтому тиазиды противопоказаны пациентам с подагрой, исходной гипокалиемией, а также нежелательны при сахарном диабете и дислипидемии³. Тиазидоподобные диуретики, представленные на российском рынке такими препаратами, как хлорталидон, индапамид и индапамид ретард, имеют меньше побочных эффектов и оказывают более продолжительный диуретический эффект по сравнению с гидрохлортиазидом. Механизм действия этих препаратов при АГ основан на повышении диуреза и натрийуреза, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, а также связан с эффектом на гладкомышечные клетки артериол с последующей периферической вазодилатацией и снижением общего периферического сопротивления сосудов [27]. Для тиазидов и тиазидоподобных диуретиков характерна высокая биодоступность, достигающая максимума у индапамида: 90-95%. Время полувыведения у данных препаратов превышает 12 ч, что позволяет назначать их один раз/сут. и достигать стойкого антигипертензивного эффекта. У пролонгированной формы индапамида время полувыведения составляет 14-24 ч (в среднем 18 ч), а его применение гарантирует более плавное высвобождение

в течение всего периода действия — от 17 до 27% в первые 4 ч, 35-55% до 8 ч и $\geq 70\%$ после 16 ч приема препарата⁴. Благодаря этому пациенты, получающие пролонгированную форму индапамида, лучше переносят терапию, а побочные явления возникают реже. При этом следует отметить, что антигипертензивная активность индапамида не только не уступает гидрохлортиазиду и хлорталидону, но и превосходит их [28]. Кроме того, важным преимуществом индапамида, по сравнению с другими диуретиками, является его нейтральный метаболический профиль: препарат не влияет на липидный и углеводный обмен, что позволяет его использовать у пациентов с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом [29]. Наряду с антигипертензивным эффектом в исследованиях продемонстрировано положительное влияние индапамида на органы-мишени при АГ и сопутствующих заболеваниях: снижение уровня микроальбуминурии у больных сахарным диабетом [30], уменьшение массы миокарда левого желудочка [31], снижение риска развития новых случаев ХСН [29]. Рядом авторов высказывается гипотеза о положительном влиянии тиазидоподобных диуретиков, в т.ч. индапамида, на состояние кишечной микробиоты, что было продемонстрировано при компьютерном моделировании [32]. Предполагается, что индапамид может ингибировать дигидрофолат редуктазу кишечной микрофлоры. Подавление активности данного фермента способствует увеличению количества бутират-продуцирующих бактерий и самого бутирата, положительно влияющего

³ Akbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918>.

⁴ Kbari P, Khorasani-Zadeh A. Thiazide Diuretics. [Updated 2022 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918>.

на барьерную функцию кишечной стенки, гликемический профиль, снижающего уровень воспалительных цитокинов и пр. [33, 34]. Помимо вышеописанных эффектов, бутират является вазодилатором [35] и, следовательно, может потенцировать гипотензивный эффект препаратов, повышающих его синтез, в частности индапамида.

Таким образом, индапамид пролонгированного действия имеет ряд преимуществ перед хлорталидом и гидрохлортиазидом, что определяет его лидирующие позиции в лечении пациентов с АГ.

Золотым стандартом терапии АГ являются иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Наряду с эффективностью применения иАПФ при сердечно-сосудистых заболеваниях, данные препараты обладают дополнительными экстракардиальными положительными эффектами (рисунок 2) [36]. В период пандемии COVID-19 активно обсуждалось применение блокаторов РААС у пациентов с АГ и возможные риски/польза данной терапии с учетом проникновения коронавируса в организм человека преимущественно через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2. В систематическом обзоре и метаанализе 2021г подтверждено, что иАПФ снижают риск инфицирования SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный дистресс-синдром) и могут уменьшать общую смертность у пациентов с COVID-19. Кроме того, иАПФ на 26% снижают риск так называемых "нековидных" внебольничных пневмоний [36].

Таким образом, целесообразность применения данного класса АГП оправдана как с точки зрения патогенеза АГ, так и COVID-19.

Одним из наиболее известных, хорошо изученных иАПФ является лизиноприл. В США, по данным ретроспективного анализа медицинских карт 95,1 млн пациентов, данный препарат лидирует по частоте назначения, как в своем классе — иАПФ, так и среди всех АГП [37]. К основным показаниям для назначения лизиноприла, согласно рекомендациям FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), относится лечение АГ у взрослых и детей >6 лет [38], а также наличие ХСН [39]. При этом лизиноприл достаточно широко назначается off-label при диабетической нефропатии и протеинурии⁵, в т.ч. при IgA-нефропатии [40]. Всасываемость лизиноприла не зависит от приема пищи, что повышает удобство использования препарата пациентом, а, следовательно, положительно влияет на приверженность терапии. Длительный период полувыведения позволяет контролировать

уровень АД в течение суток и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. Действие препарата начинается через 1 ч после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч⁶. В ряде исследований — ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), PREVAIL (Prospective Randomized Evaluation of the WATCHMAN Left Atrial Appendage Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long-Term Warfarin Therapy), TROPHY (TRial Of Preventing HYPertension) и др. — было подтверждено превосходство лизиноприла в достижении и удержании целевых значений АД по сравнению с другими широко используемыми АГП [41]. Кроме того, существует убедительная доказательная база эффективности лизиноприла с точки зрения органопroteкции. Применение лизиноприла в дозе 20 мг/сут. приводило к уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ на 15,8% у пациентов с АГ [42]. В исследовании Romero C, et al. (2021) [43] прием лизиноприла в течение года сопровождался увеличением уровня антифибротических маркеров сыворотки крови и снижением массы миокарда ЛЖ у пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ афроамериканского происхождения. У больных АГ и сахарным диабетом терапия лизиноприлом положительно влияла на экскреторную функцию почек, снижала протеинурию, уровень гликозилированного гемоглобина и липидов в крови, способствовала замедлению прогрессирования нефропатии [44]. Лизиноприл можно назначать больным с хронической болезнью почек, а титрация дозы необходима лишь у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин⁷. Важно подчеркнуть возможность использования лизиноприла у пациентов с заболеваниями печени, т.к. препарат является пролекарством и не метаболизируется в печени⁸. Кроме того, лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, т.к. это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24-30 ч, не распределяющийся в жировой ткани.

Несмотря на длительное использование лизиноприла в клинической практике, появляются все новые доказательства дополнительных позитивных эффектов данного препарата, помимо антигипертензивного эффекта. В исследовании CALIBREX (Candesartan vs Lisinopril Effects on the BBrain) лизиноприл доказал свои преимущества по влиянию на жесткость сосудистой стенки у женщин по сравнению с кандесартаном [45]. В экспериментальном исследовании Scisciola L, et al. [46] показано,

⁵ Vargese RT, Jialal I. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Diabetic Nephropathy.

⁶ <https://www.rlsnet.ru/drugs/lizinopril-25120>.

⁷ <https://www.lsgteotat.ru/diroton-17317.html>.

⁸ <https://www.rlsnet.ru/drugs/lizinopril-25120>.



Рис. 3 Факторы, определяющие выбор фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия у больных АГ.

Примечание: ЛЖ — левый желудочек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

что лизиноприл снижает окислительный стресс и развитие фиброза кардиомиоцитов человека, что в дальнейшем может замедлять прогрессирование атеросклероза [46].

Заключение

Более широкое применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия может способствовать повышению эффективности лечения АГ, снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшению качества жизни пациентов. Основные аргументы в пользу выбора данной комбинации представлены на рисунке 3. Подтвержденная эффективность данной комбинации в достижении целевого уровня АД, выраженные органопротективные свой-

ства ее отдельных компонентов, безопасность и целесообразность назначения у пациентов с наиболее часто встречающимися сопутствующими заболеваниями, наличие фиксированной комбинации индапамида пролонгированного действия и лизиноприла в одной таблетке, возможность выбора дозировок, а также доступность препарата на российском рынке (Диротон Плюс, выпускаемый фирмой Гедеон-Рихтер) делают данный препарат крайне привлекательным для применения в реальной клинической практике в качестве стартовой АГТ у больных АГ.

Отношения и деятельность. Публикация данной статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Литература/References

1. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-37. doi:10.1038/s41581-019-0244-2.
2. Boytsov SA, Drapkina OM, Shlyakhto EV, et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):3007. (In Russ.) Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В. и др. ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(5):3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007.
3. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
4. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-

- Analysis Involving 27 Million Patients; J Am Heart Assoc. 2022;11:e026582. doi:10.1161/JAHA.122.026582.
5. NCD Risk Factor Collaboration. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. Lancet. 2019;394:639-51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
6. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3745. (In Russ.) Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
7. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. JAMA. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043. Erratum in: JAMA. 2017;317(6):648. doi:10.1001/jama.2017.0013.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.
9. Perez A, Nalajayan M, Shuja I, et al. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. Curr Hypertens Rep. 2021;23(6):36. doi:10.1007/s11906-021-01153-6.
10. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. 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. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
11. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs. BMJ. 2003;326(7404):1427-31. doi:10.1136/bmj.326.7404.1427.
12. Elliott WJ. Is fixed combination therapy appropriate for initial hypertension treatment? Curr Hypertens Rep. 2002;4(4):278-85. doi:10.1007/s11906-996-0005-z.
13. Wojtczak D, Kasznicki J, Drzewoski J. Pros and Cons of Polypharmacy in Elderly Patients with Diabetes. Clin. Diabetol. 2017;6:34-8. doi:10.5603/DK.2017.0006.
14. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. Hypertension. 2009;53(4):646-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.123455.
15. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. British Hypertension Society Programme of Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. J Am Heart Assoc. 2017;6(11):e006986. doi:10.1161/JAHA.117.006986.
16. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Xu T, Yu X, Ou S, et al. Adherence to antihypertensive medications and stroke risk: a dose-response meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006371. doi:10.1161/JAHA.117.006371.
18. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents: A Meta-Analysis. Hypertension. 2010;55:399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
19. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension. 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
20. Lauffenburger JC, Landon JE, Fischer MA. Effect of Combination Therapy on Adherence Among US Patients Initiating Therapy for Hypertension: a Cohort Study. J Gen Intern Med. 2017;32:619-25. doi:10.1007/s11606-016-3972-z.
21. Verma AA, Khuu W, Tadrous M, et al. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: A population-based retrospective cohort study. PLoS Med. 2018;15(6):e1002584. doi:10.1371/journal.pmed.1002584.
22. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME Study): a prospective, randomised, open-label, blinded end-point clinical trial. Lancet. 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
23. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, et al. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Anti-hypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(2):e1921618. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
24. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, et al. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2010;375(9718):906-15. doi:10.1016/S0140-6736(10)60235-8.
25. Soboleva MS, Loskutova EE. Analysis of Preferences in the Use of Fixed-Doses Combinations Antihypertensive Drugs in the Regions of Far-Eastern Federal District. Clinicoecon Outcomes Res. 2020;12:265-72. doi:10.2147/CEOR.S251721.
26. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova YuN. Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(3):449-56. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(3):449-56. doi:10.20996/1819-6446-2020-06-05.
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. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension. 2015;65(5):1041-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021.
29. Liang W, Ma H, Cao L, et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. J Cell Mol Med. 2017;21(11):2634-42. doi:10.1111/jcmm.13205.
30. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Caro J, et al. The Forgotten Antiproteinuric Properties of Diuretics. Am J Nephrol. 2021;52(6):435-49. doi:10.1159/000517020.
31. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, 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. doi:10.1097/00004872-200018100-00015.
32. Kaur S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Hydrochlorothiazide and Indapamide bind the NADPH binding site of bacterial Dihydrofolate Reductase: results of an in-silico study and their implications. In Silico Pharmacol. 2020;8(1):5. doi:10.1007/s40203-020-00056-9.

33. Maniar K, Moideen A, Mittal A, et al. A story of metformin-butyrate synergism to control various pathological conditions as a consequence of gut microbiome modification: genesis of a wonder drug? *Pharmacol Res.* 2017;117:103-28. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.003.
34. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens).* 2019;18:141-4. doi:10.1007/s42000-019-00093-w.
35. Pluznick JL. Microbial short chain fatty acids and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19:25. doi:10.1007/s11906-017-0722-5.
36. Chu C, Zeng S, Hasan AA, et al. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(6):2475-92. doi:10.1111/bcp.14660.
37. Shah SJ, Stafford RS. Current Trends of Hypertension Treatment in the United States. *Am J Hypertens.* 2017;30:1008-14. doi:10.1093/ajh/hpx085.
38. Chen YJ, Li LJ, Tang WL, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD008170. doi:10.1002/14651858.CD008170.pub3.
39. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
40. Olvera Lopez E, Parmar M, Pendela VS, et al. Lisinopril. [Updated 2022 Jul 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(12):1577-83. doi:10.1080/14740338.2020.1836151.
41. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the treatment of hypertensive patients. *Kardiologiya.* 2017;57(9):77-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Лизиноприл в лечение больных артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(9):77-82. doi:10.18087/cardio.2017.9.10031.
42. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, 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. doi:10.1161/01.cir.95.6.1464. Erratum in: *Circulation* 1997; 96(3):1065. Agabiti-Rosei, E [corrected to Agabiti-,E]; Pessino, A [corrected to Pessina, A].
43. Romero CA, Mathew S, Wasinski B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase anti-fibrotic biomarkers in African Americans with left ventricular hypertrophy. *J Clin Hypertens.* 2021;23:1008-16. doi:10.1111/jch.14206.
44. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet.* 1997; 349(9068):1787-92.
45. Rogers SC, Ko YA, Quyyumi AA, et al. Differential Sex-Specific Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blocker Therapy on Arterial Function in Hypertension: CALIBREX Trial. *Hypertension.* 2022;79(10):2316-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19105.
46. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, et al. Potential Role of Lisinopril in Reducing Atherosclerotic Risk: Evidence of an Antioxidant Effect in Human Cardiomyocytes Cell Line. *Front Pharmacol.* 2022;13:868365. doi:10.3389/fphar.2022.868365.