

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>

Применение комбинированного инновационного препарата для лечения артериальной гипертензии

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
Л. Эверт², доктор медицинских наук,
О. Аверьянова³,
Ю. Ахмельдинова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера

³Красноярский межрайонный родильный дом №4
E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Рассмотрены особенности применения комбинированного инновационного антигипертензивного препарата (амлодипин + индапамид + лизиноприл), который может обеспечить целевой уровень АД у пациентов с трудноконтролируемой формой артериальной гипертензии, более эффективную защиту органов-мишеней. Действующие вещества, входящие в состав комбинированного препарата, вызывают потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличивают комплаентность базисной терапии и снижают риск побочных явлений.

Ключевые слова: кардиология, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, целевой уровень АД.

Для цитирования: Потупчик Т., Эверт Л., Аверьянова О. и др. Применение комбинированного инновационного препарата для лечения артериальной гипертензии // Врач. – 2019; 30 (12): 33–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>

Контроль за целевым уровнем АД – важнейшее условие снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и угрозы смерти. Прогноз артериальной гипертензии (АГ) определяется поражением органов-мишеней, что зависит не только от степени и длительности гипертензии, но и от контролируемости болезни [3]. Изменения в головном мозге, сердце, глазах, почках и сосудах у больных АГ могут быть результатом постоянного повышенного АД, а также генетических изменений, которые одновременно обеспечивают рефрактерность к лечению и поражение органов-мишеней [43].

Результаты крупных контролируемых клинических исследований, а также выполненных в разных странах мира фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с АГ I степени и практически всем пациентам с АГ II–III степени для достижения оптимального контроля АД необходимо одновременно принимать не менее 2 антигипертензивных препаратов [8, 24, 36, 38].

Как указывается в национальных и международных рекомендациях по лечению АГ, одновременное назначение антигипертензивных средств с разными механизмами действия делает возможным более быстрое и стойкое снижение АД до целевого уровня, позволяет подавить механизмы повышения АД, обеспечивает более эффективную защиту органов-мишеней, снижает частоту побочных эффектов [5, 15, 37].

Однако сложность режима одновременного приема нескольких препаратов и рост затрат на их приобретение в ряде случаев существенно снижают приверженность больных лечению. Один из путей решения данной проблемы – использование фиксированных комбинаций лекарственных средств (ЛС). В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке в виде комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой представлены практически все рациональные сочетания гипотензивных средств, и одна из основных комбинаций – сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК). Однако в реальной клинической практике не всегда в полной мере используются возможности комбинированной фармакотерапии больных АГ с применением фиксированных комбинаций ЛС.

Многочисленные клинические исследования показали, что монотерапия способна эффективно контролировать уровень АД лишь у 40–50% больных. Согласно результатам ряда исследований, от 35 до 70% пациентов с АГ нуждаются в назначении комбинированной гипотензивной терапии [18]. Синергизм действия препаратов, входящих в состав комбинаций, позволяет применять их в низких дозах, добиваясь при этом лучшего антигипертензивного эффекта, чем при полной дозой монотерапии. В случае применения низкодозовых комбинаций препаратов не только достигается потенцирование антигипертензивного эффекта и увеличение числа больных, приверженных терапии, но и снижается риск побочных явлений [16, 18, 34].

О.П. Стрилец и соавт. определили количество действующих веществ в комбинированных ЛС антигипертензивного действия; оказалось, что содержание лизиноприла дигидрата, амлодипина безилата и индапамида в перерасчете на 1 таблетку соответствует нормативной документации [19].

С.А. Гридина и соавт. изучили клиническую эффективность свободных и фиксированных комбинаций антигипертензивных средств у 120 больных АГ высокого и очень высокого риска. Использование фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла обеспечивало достоверно более выраженный антигипертензивный эффект и более раннее достижение целевого уровня АД, чем варианты фармакотерапии, основанные на свободных комбинациях амлодипина и лизиноприла или рамиприла [4].

А.В. Сафроненко и соавт. установили, что в случае применения комбинированных антигипертензивных препаратов возможно преодоление рефрактерности АГ. Использование амлодипина, лизиноприла и индапамида после курсового лечения благоприятно действовало на системную гемодинамику: снижались АД, его вариабельность, нормализовался его суточный профиль [17].

Е.И. Харьков и Е.Л. Давыдов показали, что при использовании комбинации лизиноприла и индапамида фармакоэкономическая эффективность является наивысшей. У больных, получавших эту комбинацию, расходы на лечение оказались меньше, чем расходы на клинически менее эффектив-

ные комбинации – амлодипин + гипотиазид и эналаприл + гидрохлортиазид. Кроме того, эта комбинация оказалась наиболее полезной, по мнению больных, включенных в исследование. У больных АГ тяжелой степени наилучшие клинические результаты достигались в случае применения комбинации гидрофильного ИАПФ лизиноприла и хлорбензамидного диуретика индапамида. Лечение пожилых больных АГ целесообразно начинать с применения именно этой комбинации, в наибольшей степени способствующей улучшению качества жизни [20].

Исследование Е.В. Яковлевой показало, что комбинация амлодипина с индапамидом у больных АГ оказывает большее влияние на параметры агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом, чем комбинации эналаприла и индапамида и метопролола и индапамида. Снижение тромбогенного эффекта под действием амлодипина может быть обусловлено снижением активности ферментов обмена арахидоната в тромбоцитах с уменьшением образования в них тромбоксана, перекисного окисления липидов в тромбоцитах и плазме, стабилизацией сосудистой стенки и, следовательно, улучшением текучести крови [21, 39].

В декабре 2018 г. на российском рынке появился комбинированный инновационный антигипертензивный препарат (амлодипин + индапамид + лизиноприл), на фоне лечения которым возможна стабилизация у пациентов даже с трудно-контролируемой формой АГ, что в прошлом представлялось сложным. Это – единственная тройная фиксированная комбинация, зарегистрированная на территории РФ; в ее состав, кроме лизиноприла и амлодипина, входит индапамид пролонгированного действия.

Лизиноприл – антигипертензивный препарат из группы карбоксиалкильных ИАПФ, занимающий ведущие позиции в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизм действия лизиноприла обусловлен ингибированием ангиотензинпревращающего фермента и соответственно блокадой основных эффектов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также калликреин-кининовой системы (ККС). Фармакологические эффекты связаны с торможением активности дипептидилового карбоксипептидазы, которая катализирует отщепление 2 аминокислотных остатков от С-конца эффекторных пептидов РААС и ККС. Блокада влияния циркулирующего ангиотензина II обеспечивает быструю системную вазодилатацию и дает диуретический эффект. Основные гемодинамические эффекты лизиноприла заключаются в периферической вазодилатации (снижение пред- и постнагрузки на миокард), снижении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и системного АД, улучшении регионарного кровотока. Давая отчетливый антигипертензивный эффект, лизиноприл оказывает и выраженное органопротективное действие, связанное с влиянием на тканевые РААС, локализованные в разных органах [1, 9].

Фармакокинетические особенности лизиноприла заключаются в том, что он поступает в организм в виде активного вещества и не нуждается в гидролизе в желудочно-кишечном тракте, в отличие от некоторых представителей группы ИАПФ, не связывается с другими белками сыворотки крови, что позволяет избежать лекарственных взаимодействий на этом уровне и риска передозировки у пациентов с гипоальбуминемией, он является гидрофильным ИАПФ, не распределяющимся в жировой ткани. Это свойство позволяет считать его препаратом 1-го выбора у тучных пациентов с АГ. Он не метаболизируется в печени и выделя-

ется в неизменном виде почками, поэтому является препаратом выбора для пациентов с сопутствующей патологией печени [7, 14].

Лизиноприл – самый исследованный в клинических испытаниях ИАПФ длительного действия в лечении больных АГ, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда (ИМ), осложнившимся нарушением функции левого желудочка (ЛЖ), а также сахарным диабетом (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID) [22, 23, 26, 32, 34, 35].

Клинические исследования показали, что лизиноприл не оказывает отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен; доказаны высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при сопутствующей патологии бронхолегочной системы; он способствует нормализации деятельности симпатико-адреналовой системы, является эффективным средством лечения АГ, способным контролировать уровень АД у больных АГ с истинной полицитемией, позитивно влияет на основные характеристики исходно нарушенного суточного ритма АД, снижает количество эпизодов безболевого ишемии миокарда, положительно влияет на реологические свойства крови [2, 10].

Следует отметить, что при применении лизиноприла в отличие от других вазодилаторов не развивается рефлекторная тахикардия. После физической нагрузки или изменения положения тела частота сердечных сокращений не нарушается. Он оказывает более продолжительное действие и отличается лучшей переносимостью [25].

БМКК уже долгое время используются в терапевтической практике и широко известны практическим врачам. Обладая хорошей переносимостью, БМКК имеют весьма широкий спектр фармакологических эффектов: антиангинальный (антиишемический), антигипертензивный, антиаритмический, антитромботический, антиатерогенный и др. [3].

Амлодипин – один из наиболее активно изученных в клинических исследованиях БМКК. У пациентов с АГ и ИБС амлодипин доказал благоприятное влияние на частоту снижения риска развития ИМ, инсультов, смерти, а также наличие антиатеросклеротического эффекта, подтвержденного у больных с коронарным и каротидным атеросклерозом [11].

Как известно, амлодипин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров; при этом S-изомер является фармакологически активным блоком кальциевых каналов L-типа [16]. Долгое время считалось, что R-изомер амлодипина не взаимодействует с кальциевыми каналами и поэтому не обладает биологической активностью. Однако X.-P. Zhang установил, что именно R-изомер отвечает за высвобождение NO, тогда как S-изомер такой активностью вовсе не обладает [40], причем изучение возможных рецепторных механизмов действия R-изомера амлодипина показало, что они реализуются через ангиотензиновые рецепторы AT2 и AT4 [31, 41]. Именно восстановление продукции NO в эндотелии сосудов лежит в основе увеличения доставки кислорода миокарду.

Уточнение механизмов влияния амлодипина на высвобождение NO имеет большое значение для обоснования возможностей его комбинации с другими препаратами, модулирующими продукцию NO (например, с ИАПФ). Амлодипин и ИАПФ способствуют наибольшему NO-зависимому снижению недостатка кислорода в миокарде у экспериментальных животных, леченных статинами [33, 42]. Синергизм NO-зависимых механизмов действия амлодипина и ИАПФ объясняется эффектом блокирования деградации кининов

ИАПФ и стимуляцией амлодипином образования кининов через калликреиновый путь [27].

Особое внимание уделяется изучению плейотропных эффектов амлодипина, прежде всего — антиатерогенного эффекта — влияния на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток [28]. Антиатерогенное действие препарата связано прежде всего с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток. В результате концентрация амлодипина в мембранах клеток в 10 тыс. раз выше, чем во внеклеточном пространстве. Это позволяет обеспечивать длительное взаимодействие с кальциевыми каналами клеточных мембран, прежде всего — с ГМК [28, 30]. Высокая концентрация амлодипина в мембранах уменьшает агрегацию липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемых с атеросклерозом [29].

Исследования последних лет показали, что амлодипин является препаратом выбора при лечении АГ в пожилом возрасте, особенно изолированной систолической АГ, при сочетании АГ и стенокардии [12].

Индапамид — тиазидоподобный диуретик. Механизм его антигипертензивного действия связан с торможением реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах и развитием периферической вазодилатации. В отличие от гидрохлортиазида, индапамид не влияет на липидный и углеводный обмен. Одним из достоинств препарата является способность уменьшать массу гипертрофированного миокарда ЛЖ. Индапамид обладает высокой биодоступностью (90–95%), длительным периодом полувыведения (15–25 ч), что позволяет обеспечить его стойкий антигипертензивный эффект в течение суток.

По данным клинических исследований, индапамид является высокоэффективным антигипертензивным препаратом для лечения больных мягкой и умеренной формами АГ при хорошем профиле безопасности. Учитывая влияние индапамида на ОПСС, препарат может назначаться преимущественно при диастолической АГ. Метаболическая инертность индапамида в отличие от тиазидов позволяет рекомендовать его больным АГ в сочетании с нарушениями обмена веществ. Добавление ИАПФ к индапамиду позволяет достичь целевого уровня АД [13].

В.В. Иваненко и соавт. установили, что у больных АГ терапия индапамидом пролонгированного действия способствует снижению массы миокарда ЛЖ и увеличению числа пациентов с АГ с нормальной геометрией ЛЖ. Продemonстрировано также достоверное снижение скорости пульсовой волны, прежде всего — в артериях эластического типа, значимое положительное влияние препарата на процессы ремоделирования как сердца, так и крупных и средних артерий у больных АГ [6].

Комбинация амлодипина, индапамида и лизиноприла позволяет предотвратить возможное развитие побочных эффектов, возникающих при назначении отдельных компонентов препарата. Например, расширяя артериолы, БМКК могут вызывать задержку натрия и жидкости в организме, что приводит к активации РААС. ИАПФ блокируют этот процесс и нормализуют ответ организма на солевую нагрузку, значительно снижают гипокалиемию, вызванную диуретиками.

Противопоказания для применения комбинированного препарата — повышенная чувствительность; тяжелая артери-

альная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.); ангионевротический отек в прошлом, в том числе связанный с применением ИАПФ; наследственный или идиопатический ангионевротический отек; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта ЛЖ (например, при тяжелом аортальном стенозе, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии); гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после ИМ; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и лактация; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены) [3].

Таким образом, применение комбинированного антигипертензивного препарата (амлодипин + индапамид + лизиноприл) позволяет добиться целевого уровня АД у пациентов с трудноконтролируемой формой АГ, обеспечить более эффективную защиту органов-мишеней. Действующие вещества, входящие в состав препарата, вызывают потенцирование антигипертензивного эффекта, увеличивают комплаентность базисной терапии и снижают риск побочных явлений.

Литература/Reference

1. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл // Лечащий врач. — 2013. [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435617/> [Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. Meaning of the angiotensin converting enzyme inhibitors in treatment of arterial hypertension: focus to lizinopril // Lechashchii vrach. — 2013. Available at: <http://www.lvrach.ru/2013/02/15435617/> (in Russ.)].
2. Гороховская Г.Н., Петина М.М., Завьялова А.И. и др. Эффективность и безопасность лизиноприла в клинической практике // Лечащий врач. — 2008; 6: 102–4 [Gorokhovskaya G.N., Petina M.M., Zav'yalova A.I. et al. Effektivnost' i bezopasnost' lizinopрила v klinicheskoi praktike // Lechashchii vrach. — 2008; 6: 102–4 (in Russ.)].
3. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russ.)].
4. Гридина С.А., Поветкин С.В. Сравнительная эффективность свободных и фиксированных комбинаций гипотензивных средств у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска // Проблемы женского здоровья. — 2015; 3 (10): 5–11 [Gridina S.A., Povetkin S.V. The free and the fixed combinations of hypotensive drugs at patients with arterial hypertension high and very high risk // Problemy zhenskogo zdorov'ya. — 2015; 3 (10): 5–11 (in Russ.)].
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК / М., 2010; 33 с. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii RMOAG i VNOK / M., 2010; 33 p. (in Russ.)].
6. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. — 2003; 9 (5): 167–71 [Ivanenko V.V., Semenova N.V., Ryazanceva N.V. et al. Effects of indapamid retard on cardiovascular remodeling processes in patients with arterial hypertension // Arterial'naya gipertenziya. — 2003; 9 (5): 167–71 (in Russ.)].
7. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств / М., 2005; 288 с. [Belousov Yu.B., Gurevich K.G. Klinicheskaya farmakokinetika. Praktika dozirovaniya lekarstv / M., 2005; 288 p. (in Russ.)].
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС 2 // Кардиология. — 2007; 3: 38–47 [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Starostina E.G. i dr. Problemy vzaimodeistviya vracha i patsienta i kontrol' arterial'noi gipertenzii v Rossii. Osnovnye rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi programmy ARGUS 2 // Kardiologiya. — 2007; 3: 47–58 (in Russ.)].

9. Кожанова И.Н., Романова И.С. Лизиноприл в клинической практике // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016; 1: 44–57 [Kozhanova I.N., Romanova I.S. Lisinopril in clinical practice // *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. – 2016; 1: 44–57 (in Russ.)].
10. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007; 3 (5): 79–82 [Kutishenko N.P., Martsevich S.J. Lisinopril usage in cardiologic practice: data of evidence based medicine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2007; 3 (5): 79–82 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2007-3-5-66-69>.
11. Леонова М.В. Современный взгляд на амлодипин и новые препараты s-амлодипина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011; 7 (2): 227–30 [Leonova M.V. Contemporary sight at amlodipine and new drugs of s-amlodipine // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2011; 7 (2): 227–30 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2011-7-2-227-230>.
12. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция – принципы терапии в свете данных доказательных исследований // ПМЖ. – 2003; 27: 1542–5 [Martsevich S.Yu. Antagonisty kal'tsiya – printsipy terapii v svete dannykh dokazatel'nykh issledovaniy // *RMZh*. – 2003; 27: 1542–5 (in Russ.)].
13. Подзолков В.И., Платонова М.В., Булатов В.А. Клиническая эффективность индапамида у больных гипертонической болезнью // ПМЖ. – 2001; 10: 433–8 [Podzolkov V.I., Platonova M.V., Bulatov V.A. Klinicheskaya effektivnost' indapamida u bol'nykh gipertonicheskoi bolezni'yu // *RMZh*. – 2001; 10: 433–8 (in Russ.)].
14. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В. и др. Лизиноприл – гидрофильный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента длительного действия: особенности клинической фармакологии и диапазона клинического применения // ПМЖ. – 2010; 10: 684–9 [Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V. i dr. Lizinopril – gidrofil'nyi ingibitor angiotenzinprevrashchayushchego fermenta dlitel'nogo deistviya: osobennosti klinicheskoi farmakologii i diapazon klinicheskogo primeneniya // *RMZh*. – 2010; 10: 684–9 (in Russ.)].
15. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал. – 2014; 1: 7–94 [2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. – 2014; 1: 7–94 (in Russ.)].
16. Сазонова А. Новые направления в борьбе с артериальной гипертензией // Провизор. – 2007; 7: 24–7 [Sazonova A. Novye napravleniya v bor'be s arterial'noi gipertenziei // *Provizor*. – 2007; 7: 24–7 (in Russ.)].
17. Сафроненко А.В., Макляков Ю.С., Выставкина Е.А. и др. Церебро- и нефропротективные свойства комбинации антигипертензивных и метаболитических препаратов при лечении рефрактерной артериальной гипертензии // Уральский медицинский журнал. – 2012; 5 (97): 114–7 [Safronenko A.V., Maklyakov Yu.S., Vystavkina E.A. et al. Cerebro- and nephroprotective properties of combinations of antihypertensive and metabolic preparations in treating resistant hypertension // *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. – 2012; 5 (97): 114–7 (in Russ.)].
18. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Орлов О.В. и др. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии // Терапевт. – 2009; 7: 41–7 [Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Orlov O.V. i dr. Sovremennyye aspekty kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii // *Terapevt*. – 2009; 7: 41–7 (in Russ.)].
19. Стрилец О.П., Трутаев И.В., Стрельников Л.С. Разработка методики количественного анализа многокомпонентного антигипертензивного препарата // Украинский журнал клинической та лабораторной медицины. – 2011; 3 (6): 152–5 [Strilets O.P., Trutaev I.V., Strel'nikov L.S. Razrabotka metodiki kolichestvennogo analiza mnogokomponentnogo antigipertenzivnogo preparata // *Ukrains'kii zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsini*. – 2011; 3 (6): 152–5 (in Russ.)].
20. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Экономическая эффективность терапии гипертонической болезни в пожилом возрасте // Сибирское медицинское обозрение. – 2006; 6 (43): 70–5 [Khar'kov E.I., Davydov E.L. The economic and clinical effectiveness of therapy in hypertension in elderly age // *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. – 2006; 6 (43): 70–5 (in Russ.)].
21. Яковлева Е.В. Влияние многокомпонентной терапии на агрегационную активность тромбоцитов у больных с ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010; 8 (122): 196–9 [Yakovleva E.V. Influence of multicompound therapy on aggregation properties of thrombocytes by patients with rheumatoid arthritis in a combination with arterial hypertension // *Kubanskiy nauchnyi meditsinskii vestnik*. – 2010; 8 (122): 196–9 (in Russ.)].
22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002; 288: 2981–97.
23. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* – 2003; 24 (17): 1601–19.
24. Filippi A., Paolini I., Innocenti F. et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice // *Hum. Hypertens.* – 2009; 23 (11): 758–63.
25. Giannettasio C., Grassi G., Seravalle G. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2005) // *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. – 2006; 2 (2): 71–101.
26. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // *Lancet*. – 1994; 343: 1115–22.
27. Goldmann S., Stoltefuss J., Born L. Determination of the absolute configuration of the active amlodipine enantiomer as (-)-S: a correction // *J. Med. Chem.* – 1992; 35: 3341–4.
28. Hernandez R., Armas-Hernandez M., Zafar H., et al. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension // *Am. J. Ther.* – 2003; 10 (6): 409–14.
29. Mason R., Rhodes D., Herbert L. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes // *J. Med. Chem.* – 1991; 34 (3): 869–77.
30. Mital S., Magneson A., Loke K. et al. Simvastatin acts synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 36: 248–54.
31. Mori H., Ukai H., Yamamoto H. et al. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan // *Hypertens Res.* – 2006; 29 (3): 143–51.
32. Packer M., Poole-Wilson P., Armstrong P. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group // *Circulation*. – 1999; 100: 2312–8.
33. Phillips J., Mason R. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions // *Atherosclerosis*. – 2003; 168 (2): 239–44.
34. Reisin E., Weir M., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group // *Hypertension*. – 1997; 30 (Pt. 1): 140.
35. Reja A., Tesfaye S., Harris N. et al. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? // *Diabet Med.* – 1999; 12: 307–9.
36. Perez Zamora S., Benitez Camps M., DafloBaque A. et al. Is the action taken by Catalanian primary care doctors adequate in view of the insufficient reduction in blood pressure levels in hypertensive patients? DISEHTAC'2001 study // *Aten Primaria*. – 2008; 40 (10): 505–10.
37. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* – 2007; 25: 1105–87.
38. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. – 2002; 288 (23): 2981–97.
39. Williams K., Michael P., Freeman G. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects // *Arthr. Rheum.* – 2003; 48 (7): 1833–40.
40. Zhang X.-P., Xu X., Nasjletti A. et al. Amlodipine enhances NO production induced by an ACE inhibitor through a kinin-mediated mechanism in canine coronary microvessels // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2000; 35: 195–202.

41. Zhang X.-P., Loke K., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by an L-type calcium channel antagonist, the R-enantiomer of amlodipine // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002; 39: 208–14.

42. Zhang X.-P., Mital S., Hintze T. Angiotensin AT2 and AT4 receptor blockade prevents amlodipine and its R-enantiomer stimulated endothelial nitric oxide production (Abstract) // Circulation. – 2001; 104 (suppl. II): II-33.

43. Zee R., Stephen A., Iwai N. Association analysis of Sa gene variant in essential hypertensives // Am. J. Hypertens. – 2007; 10: 235–42.

THE USE OF A COMBINED INNOVATIVE DRUG FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

T. Potupchik, Candidate of Medical Sciences¹; **L. Evert**², MD; **O. Averyanova**³; **Yu. Akhmedinova**¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences

³Krasnoyarsk Interdistrict Maternity Hospital Four

The paper considers the features of using the combined innovative antihypertensive drug Amlodipine + Indapamide + Lisinopril, which can provide the target blood pressure level in patients with difficult-to-control hypertension and ensure more effective target organ protection. The active ingredients contained in Amlodipine + Indapamide + Lisinopril potentiate an antihypertensive effect, increase compliance with basic therapy, and reduce the risk of adverse effects.

Key words: cardiology, hypertension, antihypertensive drugs, target blood pressure level.

For citation: Potupchik T., Evert L., Averyanova O. et al. The use of a combined innovative drug for the treatment of hypertension // Vrach. – 2019; 30 (12): 33–37. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-09>