АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога

Сергей Руджерович Гиляревский^{1*}, Мария Владимировна Голшмид¹,
Галина Юрьевна Захарова¹, Ирина Михайловна Кузьмина²,
Ирина Ивановна Синицина¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Россия, 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3

В статье рассматриваются современные подходы к выбору тактики антигипертензивной терапии с использованием комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами или с использованием свободных комбинаций антигипертензивных препаратов. Приводятся данные о том, что в современных условиях лечения артериальной гипертонии использование гибкого подхода к выбору тактики применения комбинированных антигипертензивных препаратов представляется более обоснованным. В частности, с учетом результатов анализа данных об участниках рандомизированного клинического исследования SPRINT обсуждается вопрос о характеристиках больных с артериальной гипертонией, у которых для улучшения прогноза может быть полезно снижение артериального давления (АД) до более низких целевых уровней. Обсуждаются подходы к уменьшению частоты развития нежелательных явлений, обусловленных антигипертензивной терапией, у таких больных в целом, и у больных пожилого и старческого возраста, имеющих не только высокую вероятность достижения преимуществ более интенсивных режимов антигипертензивной терапии по влиянию на прогноз, но и более высокий риск осложнений, обусловленных терапией. Обсуждается проблема менее высокой эффективности применения воспроизведенных антигипертензивных препаратов («дженериков») по сравнению с оригинальными препаратами.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, комбинированные антигипертензивные препараты, амлодипин.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Гибкий режим применения комбинированной антигипертензивной терапии в условиях снижения артериального давления до более низких целевых уровней: взгляд кардиолога и клинического фармаколога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(2):265-270. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-265-270

A Flexible Regimen of Combination Antihypertensive Therapy for Lower Blood Pressure to the Lower Target Level. Viewpoint of Cardiologist and Clinical Pharmacologist

Sergey R. Gilyarevskiy^{1*}, Maria V. Golshmid¹, Galina Yu. Zaharova¹, Irina M. Kuzmina², Irina I. Sinitsina¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine
Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090 Russia

Modern tactics of antihypertensive therapy with fixed dose combination or with free combinations of antihypertensive drugs are reviewed in the article. The evidence that a flexible regimen of combination antihypertensive therapy is more reasonable in the modern treatment of arterial hypertension is presented. The question of the characteristics of hypertensive patients in whom lowering blood pressure to lower target levels may be useful to improve the prognosis is discussed considering the results of the analysis of data on participants in a randomized clinical trial SPRINT. Approaches to reducing the incidence of adverse events caused by antihypertensive therapy in such patients in general and in elderly and senile patients who have not only a higher likelihood of achieving advantages of more intensive antihypertensive therapy regimens for influencing the prognosis, but also a higher risk of complications, due to therapy are considered. The problem of less high efficacy of using replicated antihypertensive drugs (generics) compared to the original drugs is discussed.

Keywords: antihypertensive therapy, combined antihypertensive drugs, amlodipine.

For citation: Gilyarevskiy S.R., Golshmid M.V., Zaharova G.Yu., Kuzmina I.M., Sinitsina I.I. A Flexible Regimen of Combination Antihypertensive Therapy for Lower Blood Pressure to the Lower Target Level. Viewpoint of Cardiologist and Clinical Pharmacologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(2):265-270. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-265-270

Received / Поступила: 18.03.2019

Accepted / Принята в печать: 26.03.2019

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):
sgilyarevsky@rambler.ru

«Наши протоколы построены по дихотомическому принципу. Однако в реальных условиях врачи принимают решения на основании неточных данных и ограниченных знаний, что приводит к неопределенности в установлении диагноза и сочетается с неопределенностью, которая обусловлена непредсказуемостью ответной реакции больного на терапию и исходами, существенно отличающимися от дихотомических».

Simpkin A.L., Schwartzstein R.M. [1]

Новые возможности улучшения прогноза больных с артериальной гипертензией за счет более интенсивных режимов антигипертензивной терапии

Опубликование в 2017 и 2018 гг. новых вариантов клинических рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ), несомненно, привлекло внимание врачей [2, 3]. Несмотря на видимые различия европейских и американских рекомендаций по тактике лечения АГ, нельзя не отметить, что оба варианта рекомендаций были разработаны, в первую очередь, в связи с получением в ходе выполнения исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) новых данных о тактике ведения больных с АГ и высоким риском развития неблагоприятных исходов [4]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что у больных с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но в отсутствие сахарного диабета и перенесенного инсульта снижение систолического артериального давления (САД) до целевого уровня менее 120 мм рт.ст. по сравнению со снижением до целевого уровня менее 140 мм рт.ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивного режима антигипертензивной терапии (ИРТ).

Следует отметить, что в соответствии с полученными данными наибольшие преимущества от снижения артериального давления (АД) до более низких целевых уровней будут иметь, прежде всего, больные пожилого и старческого возраста, так как именно в такой возрастной группе имеется наиболее высокий риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Более того, недавно опубликованные результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT позволяют предположить, что только у больных с АГ и 10-летним риском развития осложнений ССЗ, достигающим 18,2% или более, будут отмечаться преимущества ИРТ, в то время как у больных с АГ и риском развития таких заболеваний менее

18,2% приемлемым в большинстве случаев будет стандартный режим антигипертензивной терапии (СРТ) [5].

Очевидно, что увеличение числа больных, у которых будет обоснованным более выраженное снижение АД становится основанием для обсуждения существующих подходов к антигипертензивной терапии, так как среди больных, у которых можно добиться улучшения прогноза за счет более выраженного снижения АД, очевидно будут преобладать лица пожилого и старческого возраста, т.е. лица, для которых могут потребоваться особые подходы к подбору антигипертензивной терапии.

Более того, учитывая результаты исследования SPRINT и результаты обсервационных исследований, включавших больных пожилого и старческого возраста, в том числе, и больных, имеющих признаки «хрупкости», тактика лечения АГ будет определяться двумя прямо противоположными тенденциями: с одной стороны, тенденцией к более выраженному снижению АД с целью улучшения прогноза (эффективность такой тактики была подтверждена в исследовании SPRINT), а с другой стороны, тенденцией к более осторожному снижению АД у больных пожилого возраста, особенно, при наличии «хрупкости».

Результаты исследования SPRINT свидетельствовали о положительном влиянии более выраженного снижения АД на риск развития осложнений ССЗ и смертности как при наличии «хрупкости», так и в ее отсутствие [6]. В то же время в подгруппе больных пожилого возраста (средний возраст 79,9 года), которые в исследовании SPRINT были распределены в группу ИРТ, по сравнению с больными, распределенными в группу СРТ, отмечалось увеличение частоты развития артериальной гипотонии (у 2,4 и 1,4% больных, соответственно; отношение риска 1,71 при 95% доверительном интервале [95%ДИ] от 0,97 до 3,09), обморока (у 3 и 2,4% больных, соответственно; отношение рисков 1,23 при 95%ДИ от 0,76 до 2,00); электролитных нарушений (у 4 и 2,7% больных, соответственно; отношение рисков 1,51 при 95%ДИ от 0,99 до 2,33), острого повреждения почек (у 5,5 и 4% больных, соответственно; отношение рисков 1,41 при 95%ДИ от 0,98 до 2,04), но в отсутствие увеличения частоты травматических падений (у 4,9 и 5,5% больных, соответственно; отношение риска 0,91 при 95%ДИ от 0,65 до 1,29).

Следует отметить несоответствия результатов обсервационных исследований и исследования SPRINT, единственным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), в котором оценивали эффекты более выраженного снижения АД у «хрупких» больных. Так, результаты нескольких популяционных исследований позволяли предположить, что биологический возраст (например, определяемый с помощью оценки

когнитивных или физических функций) следует рассматривать как наиболее важный фактор, влияющий на связь между уровнем АД и смертностью лиц пожилого и старческого возраста, что позволяет предположить обоснованность учета биологического возраста при определении тактики лечения АГ в такой возрастной группе [7-9]. В ходе выполнения исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) были получены данные о том, что у пожилых лиц с ограниченными функциями (затруднения при выполнении основных и инструментальных действий по удовлетворению повседневных потребностей) более высокий уровень АД не был связан с более высокой смертностью [10]. Более того, результаты обсервационного исследования с использованием моделирования, в которое были включены участники NHNES (National Health and Nutrition Examination Survey) [11] в возрасте 60-94 лет, свидетельствовали о том, что наиболее экономически эффективная тактика для предупреждения неблагоприятных исходов различалась между участниками с сохраненной скоростью ходьбы и участниками со сниженной скоростью ходьбы. Так, для лиц с сохраненной скоростью ходьбы наиболее экономически эффективная тактика состояла в достижении целевого уровня САД менее 140 мм рт.ст., но для больных со сниженной скоростью ходьбы экономически эффективной для профилактики развития инфаркта миокарда или инсульта и сохранения функциональных способностей была более консервативная тактика с целевым уровнем САД менее 150 мм рт.ст. В то же время нельзя не учитывать недавно опубликованные результаты PKI SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension) [12], которые свидетельствовали о том, что у амбулаторных взрослых больных с АГ применение ИРТ с целевым уровнем САД менее 120 мм рт.ст. по сравнению с СРТ с целевым уровнем САД менее 140 мм рт.ст. хотя и не приводит к статистически значимому снижению риска развития вероятной деменции, но сопровождается статистически значимым снижением риска развития умеренных когнитивных расстройств. Причем, учитывая раннее прекращение исследования и меньшее число случаев развития деменции по сравнению с предполагаемыми, исследование могло иметь недостаточную статистическую мощность для оценки частоты развития такого неблагоприятного исхода.

Комбинированная антигипертензивная терапия как необходимое условие эффективного лечения большинства больных с артериальной гипертензией

Имеются убедительные доказательства того, что начальная антигипертензивная терапия с использованием комбинированной терапии, включающей 2 ан-

тигипертензивных препарата, сопровождается более эффективным снижением АД в отдаленные сроки наблюдения по сравнению с начальной монотерапией и достижением целевых уровней АД у большего числа больных через месяцы или годы после начала терапии [13]. Такие результаты могли быть обусловлены тем, что по сравнению с начальной монотерапией начальное назначение 2-х препаратов сопровождается более высокой приверженностью к терапии в отдаленные сроки наблюдения [14, 15]. Возможно, увеличение приверженности было связано с более быстрым снижением АД при использовании 2-х антигипертензивных препаратов и с подтверждением эффективности назначенной терапии, что обуславливало согласие больного выполнять предписания врача [16]. Другое объяснение преимуществ начальной комбинированной терапии может состоять в преодолении так называемой терапевтической инертности, которая выражается в низкой частоте перевода больного с приема 1 антигипертензивного препарата на комбинированную терапию при недостижении целевого уровня АД [17, 18].

Следует отметить, что, несмотря на очевидные преимущества начальной комбинированной антигипертензивной терапии по сравнению с начальной монотерапией, которые были подтверждены в ходе выполнения крупного ретроспективного обсервационного исследования, включавшего 125635 больных с АГ в возрасте 40-85 лет, начинавших антигипертензивную терапию в виде с использованием 1 препарата (n=100982), 2 препаратов в виде комбинированного препарата с постоянными дозами, либо 2 препаратов в виде свободных комбинаций (n=24653) [19], полученные результаты свидетельствовали о статистически значимых, но лишь небольших различиях между комбинированной терапией с использованием комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами (КАГППД) или с использованием свободных комбинаций антигипертензивных препаратов (СКАГП) по влиянию на приверженность к терапии. Так, по сравнению с монотерапией коэффициент распространенности приема антигипертензивных препаратов у больных, применяющих КАГППД, через 1, 2 и 3 года достигал 3,24; 2,61 и 2,28 соответственно, а для больных, применяющих СКАГП, такие показатели составляли 3,67; 2,96 и 2,33 соответственно.

Таким образом, возникает вопрос: всегда ли оправдано применение комбинированной антигипертензивной терапии в виде КАГППД (так называемых фиксированных комбинаций), а не в виде сочетанного приема отдельных препаратов (так называемых свободных комбинаций)? Постараемся ответить на такой вопрос.

Преимущества и недостатки применения комбинированных антигипертензивных препаратов с постоянными дозами включенных в них компонентов

Несмотря на распространенное мнение о преимуществах применения КАГППД, которое отражено и в новых вариантах клинических рекомендаций [2, 3], научных подтверждений таких преимуществ по влиянию на прогноз больных с АГ в настоящее время нет. В ходе выполнения мета-анализов РКИ по сравнительной оценке эффектов КАГППД и комбинированной терапии с использованием СКАГП [20, 21] не удалось ни подтвердить, ни опровергнуть преимуществ применения КАГППД по сравнению со СКАГП как по выраженности антигипертензивного эффекта, так и влиянию на риск развития неблагоприятных исходов. Таким образом, некоторое улучшение степени соблюдения предписанной терапии можно рассматривать как единственное доказанное преимущество применения КАГППД по сравнению со СКАГП. В связи с этим возникает вопрос о том, насколько такое преимущество КАГППД будет клинически более важным по сравнению с недостатками или ограничениями, которые имеют КАГППД.

Считается, что недостатками КАГППД может быть как раз то, что относят к их главным преимуществам, то есть – включение в одну таблетку нескольких препаратов с постоянными дозами, что может затруднять подбор доз препаратов и приводить к применению либо недостаточных доз, либо к передозировке [22]. Применение КАГППД может осложнять выявление причины развития побочных эффектов, обусловленных применением одного из компонентов КАГППД. Кроме того, использование КАГППД может обуславливать увеличение ошибок в назначении антигипертензивной терапии. КАГППД часто имеют торговые названия, под которыми их выписывают в назначениях. Это может затруднять учет всех компонентов комбинированного антигипертензивного препарата [23–25]. Наличие нескольких составляющих в КАГППД разной эффективности в одном препарате добавляет сложность в назначении и дозировании терапии [26]. Очевидно, что ошибки в назначении лекарственной терапии имеют отрицательные последствия, увеличивают риск развития осложнений и даже смертности [27]. Несмотря на это, качество терапии при использовании КАГППД изучено недостаточно.

Лишь недавно в ходе выполнения крупного ретроспективного исследования [28] была предпринята попытка проверить гипотезу о том, увеличивает ли назначение КАГППД риск ошибок при назначении антигипертензивной терапии, в частности, риск необоснованных дублирований в назначении, и риск возможных нежелательных лекарственных взаимодействий по сравнению со СКАГП.

В исследование были включены данные о 307833 назначениях КАГППД (67% всех назначений) и данные о 151632 назначениях СКАГП. В группе назначения КАГППД было 50% женщин; средний возраст составлял $67,1 \pm 12,5$ года. В группе СКАГП доля женщин составляла 48,1%, а средний возраст достигал $70,1 \pm 12$ лет. В группе КАГППД по сравнению с группой СКАГП была меньше частота назначения сопутствующей терапии для лечения ССЗ. В целом частота необоснованного дублирования назначений достигала 0,8% (в группе КАГППД и группе СКАГП 0,61 и 0,88%, соответственно; относительный риск 1,46 при 95%ДИ от 1,17 до 1,83, и стандартизованное отношение риска 2,06 при 95%ДИ от 1,64 до 2,60). Наибольшая частота необоснованного дублирования назначений отмечалась для антагонистов кальция, достигая 0,41 в группе КАГППД и 0,65% – в группе СКАГП. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что использование КАГППД в 2 раза увеличивает риск необоснованного дублирования терапии по сравнению с использованием СКАГП. Несмотря на небольшой абсолютный риск такого дублирования при использовании КАГППД, который составляет менее 1%, для некоторых больных, особенно, для больных пожилого и старческого возраста, такой эффект может становиться клинически значимым, и снижает преимущества использования таких препаратов.

Выделяют следующие недостатки КАГППД [29, 30]: 1) патентованные комбинированные препараты могут быть более дорогостоящими по сравнению с эквивалентными СКАГП; 2) продолжительность действия отдельных компонентов может быть неэквивалентна, что может обуславливать неприемлемость применения 1 раз в сутки (р/сут); 3) применение КАГППД ограничивает возможность гибкого подхода к дозированию препарата, и на определенных этапах обуславливает чрезмерную интенсивность антигипертензивной терапии.

Следует отметить, что результаты крупного обсервационного исследования, включавшего 81958 больных с АГ, свидетельствовали о том, что КАГППД чаще применяли у больных с менее тяжелыми ССЗ [30]. В частности, у больных с коронарной болезнью сердца частота сочетанного применения кандесартана и амлодипина в виде КАГППД и в виде СКАГП достигала 14,4 и 25,2%, соответственно ($p < 0,001$), а у больных с инсультом в анамнезе такая частота составляла 5,6 и 10% ($p < 0,001$), соответственно.

При использовании КАГППД врач далеко не всегда может легко подбирать дозу одного из компонентов КАГППД без изменения дозы другого. Для обеспечения возможности тщательного подбора доз необходимы специальные подходы в клинической практике. В частности, предлагают следующие возможные подходы [31]:

1) Изготовление таблеток таким образом, что два препарата располагаются в противоположных концах с разделяющим их слоем (неактивным). Такой тип таблеток позволяет увеличивать в 2 раза дозу только одного из препаратов, включенных в КАГППД, или прекращать прием только того препарата, с которым связывают развитие побочного эффекта.

2) В каждом конце таблетки содержится комбинация препаратов, и 2 части таблетки разделены неактивным слоем. Такой тип таблеток позволяет использовать КАГППД в дозе, составляющей 50% от полной дозы, а также применять полную дозу или увеличивать дозу в 1,5 или 2 раза.

3) Таблетка, разделенная на отдельные сегменты (2 препарата распределены в такой таблетке равномерно), что обеспечивает преимущества при начальном подборе доз и последующей их коррекции.

4) Применение технологии, которая позволяет комбинировать 2 антигипертензивных препарата в одной двухслойной таблетке с разным диапазоном доз, которые изготавливают с использованием технологии моделирования методом послойного наплавления с помощью 3D принтера [32]. Такая технология обеспечивает возможность динамичного, гибкого и индивидуального дозирования препарата при сохранении преимуществ КАГППД.

Но очевидно, что пока эти технологии имеют лишь ограниченную доступность.

Проблема эффективности непатентованных препаратов («дженериков»), включенных в комбинированный антигипертензивный препарат с постоянными дозами

Многие КАГППД содержат компоненты, представляющие собой не оригинальный препарат, а воспроизведенную копию («дженерик»), в том числе, и КАГППД, производимые крупными фармацевтическими компаниями, которые разрабатывают и внедряют в клиническую практику оригинальные лекарственные препараты. Среди таких компонентов одним из частых становится амлодипин как базовое антигипертензивное средство с хорошо доказанной эффективностью по влиянию на прогноз больных с АГ. В настоящее время имеется не менее 30 дженериков амлодипина.

К главным недостаткам воспроизведенных антигипертензивных препаратов относят потенциально разное влияние на уровни АД (в том числе, в условиях изометрической нагрузки), метаболические показатели и некоторые факторы, связанные с развитием атеросклероза и тромбоза.

В ходе выполнения перекрестного РКИ, в которое было включено 30 больных с АГ 1 или 2 степени [33],

проверяли гипотезу о том, что воспроизведенный препарат амлодипина (Амлотоп®, STADA) отличается по эффективности от оригинального препарата амлодипина (Норваск®, ООО «Пфайзер»). После 2-недельной фазы отмывания больных рандомизированно распределяли в группу начальной терапии оригинальным или воспроизведенным препаратом амлодипина. Начальная доза амлодипина в обеих группах составляла 5 г 1 р/сут с увеличением до 10 мг 1 р/сут через 2 нед в случае недостаточной эффективности (при отсутствии снижения АД менее 140/90 мм рт.ст.). После завершения 1-го 6-недельного периода активной терапии и последующей 2-недельной фазы вымывания больные переходили на прием другого препарата амлодипина: больные, начинавшие прием оригинального амлодипина, переходили на прием той же дозы воспроизведенного препарата, а больные, начинавшие терапию воспроизведенным амлодипином, переходили на прием оригинального. Продолжительность второго периода активной терапии также достигала 6 нед. Больным проводили стандартное клиническое обследование, выполняли суточное мониторирование АД, а также ручную изометрическую пробу. Через 6 нед прием обоих препаратов приводил к сходному и статистически значимому снижению АД по данным измерения АД в положении сидя. Отмечалось и сходное снижение АД по данным его суточного мониторирования. Однако по данным измерения АД в момент максимальной изометрической нагрузки в период приема оригинального амлодипина и в период приема воспроизведенного препарата были получены разные результаты. После приема Норваска в течение 6 нед не отмечалось изменений прироста САД на изометрической нагрузке, но выявлялось статистически значимое снижение прироста ДАД при нагрузке ($p=0,012$). В то же время после применения воспроизведенного амлодипина в течение 6 нед отмечался прирост как САД, так и ДАД при выполнении изометрической нагрузки ($p<0,05$ для обоих показателей). Таким образом, применение Норваска по сравнению с воспроизведенным амлодипином было эффективно не только в покое, но и при выполнении нагрузки, что представляется важным для обеспечения антигипертензивного действия у широкого круга больных АГ [33].

Закключение

Таким образом, несмотря на тенденцию к более частому использованию КАГППД, в современных условиях лечения больных с АГ и высоким риском развития осложнений ССЗ, среди которых преобладают лица пожилого и старческого возраста, и больных, имеющих несколько сопутствующих заболеваний, по-видимому, обоснованным должен быть гибкий подход к

выбору режима комбинированной антигипертензивной терапии, включающей не только КАГПД, но СКАГП. Использование оригинальных препаратов с доказанной эффективностью, а не воспроизведенных препаратов («дженериков») можно считать одним из преимуществ СКАГП.

References / Литература

1. Simpkin A.L., Schwartzstein R.M. Tolerating Uncertainty - The Next Medical Revolution? *N Engl J Med*. 2016;37:1713-15. doi:10.1056/NEJMp1606402.
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
3. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
4. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
5. Phillips R.A., Xu J., Peterson L.E., et al. Impact of Cardiovascular Risk on the Relative Benefit and Harm of Intensive Treatment of Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1601-10. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.074.
6. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., et al.; SPRINT research group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥ 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
7. Liang Y., Vetrano D.L., Qiu C. The role of biological age in the management of hypertension in old age: Does SPRINT tell the whole story? *Int J Cardiol*. 2016;222:699-700. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.085.
8. Post Hoppers G., Smulders Y.M., Maier A.B., et al. Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *J Intern Med*. 2015;277:488-97. doi:10.1111/joim.12284.
9. Muller M., Smulders Y.M., de Leeuw P.W., Stehouwer C.D. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? *Hypertension*. 2014;63:433-41. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911.
10. Windham B.G., Griswold M.E., Lirette S., et al. Effects of Age and Functional Status on the Relationship of Systolic Blood Pressure with Mortality in Mid and Late Life: The ARIC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72:89-94. doi:10.1093/gerona/glv162.
11. Odden M.C., Moran A.E., Coxson P.G., et al. Gait Speed as a Guide for Blood Pressure Targets in Older Adults: A Modeling Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64:1015-23. doi:10.1111/jgs.14084.
12. The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553-561. doi:10.1001/jama.2018.21442.
13. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
14. Mancia G., Zamboni A., Soranna D., et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data. *J Hypertens*. 2014;32:1708-15. doi:10.1097/HJH.0000000000000222.
15. Corrao G., Parodi A., Zamboni A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28:1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
16. Mancia G., Rea F., Cuspidi C., et al. Blood pressure control in hypertension. Pros and cons of available treatment strategies. *J Hypertens*. 2017;35:225-33. doi:10.1097/HJH.0000000000001181.

About the Authors:

Sergey R. Gilyarevskiy – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Maria V. Golshmid – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Galina Yu. Zaharova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Irina M. Kuzmina – MD, PhD, Head of Department of Emergency Cardiology, Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine

Irina I. Sinitsina – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Пфайзер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in the publication of the article was provided by Pfizer, but it did not affect the authors' own opinion.

17. Mu L., Mukamal K.J. Treatment intensification for hypertension in US ambulatory medical care. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004188. doi:10.1161/JAHA.116.004188.
18. Okonofua E.C., Simpson K.N., Jesri A., et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;47:345-51. doi:10.1161/01.HYP.0000200702.76436.4b.
19. Rea F., Corrao G., Merlino L., Mancia G. Initial Antihypertensive Treatment Strategies and Therapeutic Inertia. *Hypertension*. 2018;72:846-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
20. Mallat S.G., Tanios B.Y., Itani H.S., et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161285. doi:10.1371/journal.pone.0161285.
21. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. 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.
22. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (2017) Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products. London, UK: EMA; 2017.
23. Aronson J.K. Medication errors resulting from the confusion of drug names. *Expert Opin Drug Saf*. 2004;3:167-72. doi:10.1517/eods.3.3.167.31069.
24. Bramley D.E. The ability of anaesthetists to identify generic medications from trade names. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37:624-9. doi:10.1177/0310057X0903700401.
25. Schwab M., Oetzel C., Mörike K., et al. Using Trade Names. *Arch Intern Med*. 2002;162:1065.
26. Bobb A., Gleason K., Husch M., et al. The Epidemiology of Prescribing Errors. *Arch Intern Med*. 2004;164:785. doi:10.1001/archinte.162.9.1065.
27. Karnon J., McIntosh A., Dean J., et al. Modelling the expected net benefits of interventions to reduce the burden of medication errors. *J Health Serv Res Policy*. 2008;13:85-91. doi:10.1258/jhsrp.2007.007011.
28. Moriarty F., Bennett K., Fahey T. Fixed-dose combination antihypertensives and risk of medication errors. *Heart*. 2019;105(3):204-9. doi:10.1136/heartjnl-2018-313492.
29. Angeli F., Reboldi G., Mazzotta G., et al. Fixed-dose combination therapy in hypertension: cons. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19:51-4. doi:10.2165/11632070-000000000-00000.
30. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension-An analysis of 81 958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:705-15. doi:10.1111/jch.13240.
31. Materson B.J. Enhancing dosage flexibility in combination therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:796-9. doi:10.1111/j.1751-7176.2007.tb00007.x.
32. Sadia M., Isreb A., Abbadi I., et al. From 'fixed dose combinations' to 'a dynamic dose combiner': 3D printed bi-layer antihypertensive tablets. *Eur J Pharm Sci*. 2018;123:484-94. doi:10.1016/j.ejps.2018.07.045.
33. Bubnova M.G., Kuznetsova I.V., Aronov D. M., et al. Study of the clinical efficacy of two drugs of amlodipine (original and reproduced) in patients with arterial hypertension and obesity: a randomized, crossover study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15:17-27 (In Russ.) [Бубнова М.Г., Кузнецова И.В., Аронов Д.М., и др. Изучение клинической эффективности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертонией и ожирением: результаты рандомизированного, перекрестного исследования. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2016;15:17-27]. doi:10.15829/1728-8800-2016-5-17-27.

Информация об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО

Голшмид Мария Владимировна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Захарова Галина Юрьевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и терапии РМАНПО

Кузьмина Ирина Михайловна – к.м.н., руководитель отделения неотложной кардиологии, НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Синицина Ирина Ивановна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии, РМАНПО