Лечение артериальной гипертензии: есть ли место для персонализации подхода в рамках современных рекомендаций?

Валерий Иванович Подзолков, Анна Евгеньевна Брагина*, Юлия Нурисламовна Родионова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Важным результатом пересмотра Европейских и Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ) явился вывод о необходимости применения двойной комбинации антигипертензивных препаратов в качестве первой ступени терапии АГ. В обзоре литературы представлены преимущества комбинированной терапии, подтвержденные результатами рандомизированных клинических исследований и мета-анализов. Приведены данные, свидетельствующие о том, что одной из оправданных комбинаций первой линии является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и тиазидоподобного диуретика. В статье обсуждаются преимущества фиксированных комбинаций перед свободными, такие как повышение приверженности пациентов к длительному лечению, снижение стоимости препарата, сокращение количества таблеток. В качестве примера рассматривается высокоэффективная фиксированная комбинация одного из наиболее часто используемых ингибиторов АПФ лизиноприла и тиазидоподобного диуретика индапамида пролонгированного действия, обладающая выраженной органопротективной активностью, вазодилатирующими свойствами и метаболической нейтральностью. В статье приведены данные исследования ПИФАГОР IV, о том, что индапамид является наиболее широко используемым диуретиком в России, для которого характерна высокая антигипертензивная эффективность, хорошая переносимость, наличие кардиопротективных, нефропротективных и остеопротективных свойств. Также приведены результаты крупномасштабных исследований, где показана способность лизиноприла к удержанию целевых уровней АД, антипротеинурическая и кардиопротективная активность. Доказано, что данные препараты, входящие в состав фиксированной комбинации, обладают длительным аддитивным действием, поддерживающим надежный суточный контроль артериального давления. Авторами высказано мнение, что назначение высокоэффективных фиксированных комбинаций будет способствовать органопротекции и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, клинические рекомендации, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, лизиноприл, индапамид.

Для цитирования: 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):449-456. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-05

Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations?

Valery I. Podzolkov, Anna E. Bragina*, Yulia N. Rodionova
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The important result of the revision of the European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension was a conclusion about the need to use a double combination of antihypertensive drugs as the first stage of antihypertensive therapy. The review presents benefits of combined antihypertensive therapy, confirmed by the results of randomized clinical trials and meta-analysis. There are literature data suggesting one of the first line reasonable combinations is the combination of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and thiazide-like diuretic. The article discusses the benefits of single-pill combinations before free ones, such as increase in patient adherence to long-term treatment, reduction in the cost of the drug and the number of tablets. As an example, a highly effective single-pill combination of one of the most used ACEI, lisinopril and indapamide sustained release, is considered, which has protective activity, vasodilator properties and metabolic neutrality. The article presents the data of the PIFAGOR IV study that indapamide is the most widely used diuretic in Russia, which is characterized by high antihypertensive efficacy, good tolerance, cardioprotective, nephroprotective and osteoprotective properties. The results of large-scale studies, which show the ability of lisinopril to retain target blood pressure level, antiproteinuric and cardioprotective activity, are also presented. This single-pill combination has a long additive effect, contributing to reliable daily monitoring of blood pressure. The authors expressed the opinion that the prescription of highly effective single-pill combinations will contribute to organ protection and reduce the risk of cardiovascular complications development.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive drugs, clinical guidelines, single-pill combinations of antihypertensive drugs, lisinopril, indapamide.

For citation: Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova Y.N. Treatment of Hypertension: Is There a Place for Personalization of the Approach in Modern Recommendations? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):449-456. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-05

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): anna.bragina@mail.ru

Received/Поступила: 12.05.2020
Accepted/Принята в печать: 28.05.2020

Введение

Современная ситуация с лечением артериальной гипертензии (АГ) в России не может считаться удовлетворительной, несмотря на активные меры по профилактике и лечению этого заболевания. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ в Российской Федерации составляет 44%, осведомленность о наличии повышенного артериального давления (АД) – 67,5% среди мужчин и 78,9% среди женщин, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 39,5% и 60,9% получают эффективное лечение, при котором достигнуты целевые цифры АД на фоне проводимой терапии – 41,4% и 53,5%, соответственно [1]. Учитывая современную демографическую ситуацию в России, это означает, что более 15 млн больных АГ получают неэффективную терапию и таким образом находятся в зоне повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений и преждевременной сердечно-сосудистой смерти.

Показатель эффективности лечения во многом отражает качество работы врача: доверительные взаимоотношения с пациентом, реализацию немедикаментозного компонента вмешательств, достижение приемлемого уровня приверженности пациента, своевременное назначение терапии и переход на комбинированную терапию, назначение адекватных АГП и рациональных комбинаций. Рекомендации по лечению АГ European Society of Cardiology/European Hypertension Society [2] и Российского кардиологического общества [3] четко указывают на необходимость применения двойной комбинации АГП в качестве первой ступени терапии АГ. Преимущества комбинированной терапии хорошо известны, подтверждены результатами рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, и широко освещены в литературе. К ним относятся воздействие на различные механизмы поддержания высокого АД, компенсация контррегуляторных механизмов, характерных для всех групп АГП, усиление органо-протективных свойств, возможность применения каждого из АГП в меньших дозах, что способствует снижению риска развития и выраженности дозо-зависимых побочных реакций.

В рекомендациях указано, что в некоторых ситуациях в качестве стартовой терапии АГ может использоваться монотерапия. Это относится к пациентам с АГ I степени и низким/умеренным риском развития осложнений, то есть, максимально с 1-2 дополнительными факторами сердечно-сосудистого риска, а также к лицам старше 80 лет и ослабленным, «хрупким» пациентам. Однако следует подчеркнуть, что доля всех этих категорий пациентов в общей популяции больных АГ ничтожно мала. По данным исследования ЭССЕ-РФ распространенность дополнительных факторов риска в российской популяции весьма высока. Частота ожирения в целом составляет 29,7%, повышенного уровня холестерина – более 50%, гипергликемии – 24,6%, курения – 25,7%, низкой физической активности – 38,8% [4], что вкупе с возрастным и гендерным факторами повышает уровень риска у пациентов с I степенью до умеренно-высокого. Доля населения в возрасте 65 лет и старше по данным Росстата на 01.01.2017 г. составляла 14,4%, в возрасте ⩾80 лет – 3,041%, а распространенность синдрома старческой астении, наличие которого относит пациента к категории «ослабленных», составляет от 14% в возрастной категории ⩾65 лет [5]. Таким образом, демографические и эпидемиологические характеристики российской популяции больных АГ указывают на высокую потребность в комбинированной терапии, что подтверждают и данные крупномасштабных исследований, в соответствии с которыми для достижения целевых цифр АД требуется от двух до четырех препаратов [6]. Это означает, что большинству пациентов необходима комбинация АГП для эффективной терапии АГ. Тем не менее, по результатам интервьюирования врачей доля использования монотерапии в 2015 г. составила 28% (ПИФАГОР IV, 2015) [7], что, по-видимому, отражает недостаточное назначение комбинированной антигипертензивной терапии.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Исходя из имеющихся международных и национальных рекомендаций основой комбинированной антигипертензивной терапии являются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Британские и американские рекомендации указывают на возможность выбора антагонистов кальция и тиазидных диуретиков в качестве препаратов первого ряда при лечении пациентов пожилого возраста и афроамериканцев [8,9]. Но даже у этих категорий больных АГ имеется существенное количество показаний к назначению ИАПФ и БРА, в том числе, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, хроническая болезнь почек, сахарный диабет. Для блокаторов РААС характерны наиболее выраженные кардио- и нефропротективные свойства [2], что ставит препараты этих групп на особое место при выборе антигипертензивной терапии. По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV ингибиторы АПФ занимают первое место при назначении у пациентов с АГ [7].

Европейские и национальные рекомендации предоставляют врачу свободу в выборе второго антигипертензивного компонента, а именно – диуретика или антагониста кальция. В этой связи возникает законо-

мерный вопрос – имеются ли особые показания для выбора того или иного класса АГП для комбинации их с блокаторами РААС?

С патогенетической точки зрения сочетание ИАПФ с диуретиками отвечает всем требованиям рациональной комбинации – воздействие на различные механизмы поддержания повышенного АД: подавление нейрогуморальной активации РААС на фоне ИАПФ и натриуретический эффект диуретиков. Оба представителя подобной комбинации взаимоустраняют неблагоприятные эффекты друг друга. Известен риск возникновения гиперкалиемии при приеме ИАПФ, который компенсируется салуретической активностью диуретиков. В свою очередь, ИАПФ подавляют компенсаторную активацию РААС, характерную для пациентов, получающих диуретики, а также такие неблагоприятные эффекты, как гипокалиемия, гипомагниемия, дислипидемия, нарушения углеводного обмена. Способность ИАПФ опосредованно через снижение синтеза ангиотензина II блокировать синтез альдостерона потенцирует натриуретическую активность диуретиков. В связи с этим комбинация ИАПФ и диуретика является наиболее востребованной, и чаще всего используется врачами (39,4%) [7].

Широкое применение комбинации ИАПФ с диуретиком оправдано и с клинической точки зрения. Типичный представитель популяции больных АГ – пациент с избыточной массой тела и другими метаболическими факторами риска, то есть, фактически – фенотип метаболического синдрома (МС). Его распространенность в российской популяции составляет более 40% в возрастной категории 55-64 лет и более 50% в группе старше 64 лет [10], достигая в некоторых регионах уровня свыше 60%. В старших возрастных группах существенно изменяется гендерная ситуация. По данным Росстата соотношение женщин/мужчин в возрасте 65-69 лет составляет 1,595, а возрастной группе ⩾80 лет – 3,041. Это означает, что среди гипертоников старше 65 лет доминируют женщины постменопаузального возраста. Хорошо известно наличие у данных категорий пациентов (пожилых, женщин после менопаузы, с ожирением, сахарным диабетом, изолированной систолической гипертензией, хронической болезнью почек) особенностей патогенеза, проявляющихся повышенной чувствительностью к соли [11]. По данным исследования ЭССЕ-РФ избыточное потребление соли отмечается у 54,2% мужчин и 47,1% у женщин [4]. Имеются данные о том, что степень влияния соли при АГ зависит не только от уровня ее потребления, но и от чувствительности к ней, которая, по-видимому, с одной стороны является независимым фактором риска поражения органов-мишеней при АГ, а с другой – фактором риска тяжелого течения и увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Все эти соображения делают незаменимым назначение диуретиков у большинства больных с АГ, особенно при наличии ожирения и у пациентов старших возрастных групп [13].

Еще одним соображением в пользу выбора диуретиков при назначении комбинации АГП является наличие побочных эффектов, в первую очередь – дигидропиридиновых антагонистов кальция. Развитие тахикардии вследствие компенсаторной активации симпатической нервной системы на фоне приема этих АГП является лимитирующим фактором при их выборе. Особое значение это имеет для выбора тактики лечения больных МС. Имеются данные о связи между наличием МС и повышенной частотой сердечных сокращений (ЧСС) [14]. В исследовании с участием более 7700 пациентов было показано нарастание распространенности МС с увеличением квинтиля ЧСС. Наличие тахикардии оказалось ассоциированной с МС как среди мужчин, так и женщин [15]. Отношение шансов наличия МС при наименьшей ЧСС в покое (<60 уд/мин у мужчин и <64 у женщин) составило 1,0, в то время как при наивысшей (⩾80 и ⩾82 уд/мин, соответственно) – 4,1 у мужчин и 4,2 у женщин. Причиной этому является гиперактивность симпатической нервной системы, способствующая развитию АГ, тахикардии, ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета и гиперлипидемии. Исходя из имеющихся на сегодня данных, повышение ЧСС у пациентов с АГ не только способствует более раннему развитию поражения органов-мишеней, но может рассматриваться в качестве независимого предиктора наступления фатальных событий, в связи с чем уровень ЧСС>80 уд/мин включен в качестве самостоятельного фактора риска в рекомендации ESC/EHS (2018) [2]. Следует подчеркнуть, что подобный уровень ЧСС широко распространен в популяции и регистрируется практически у 30% пациентов с АГ независимо от пола и возраста [16].

Еще одним побочным эффектом антагонистов кальция всех фармакологических подгрупп является развитие периферических отеков. В мета-анализе 106 исследований с использованием антагонистов кальция и участием 99469 пациентов было показано увеличение частоты периферических отеков на фоне приема данных АГП с 2,3% через 4 нед лечения до 6% через 5-12 нед, 10,8% через 13-26 нед и до 23,8% при длительности приема антагонистов кальция более 26 нед [17]. Этот побочный эффект менее выражен у недигидропиридиновых антагонистов кальция и современных липофильных дигидропиридиновых антагонистов кальция, тем не менее, его наличие может также существенно снижать переносимость данных АГП.

И, наконец, в пользу некоторых преимуществ диуретиков перед антагонистами кальция могут служить результаты исследования ALLHAT, в котором в ходе

6-летнего наблюдения относительный риск развития вторичной конечной точки в виде сердечной недостаточности был выше в группе амлодипина по сравнению с хлорталидоном (1,38; 95% доверительный интервал 1,25-1,52) [18].

Таким образом, диуретик следует рассматривать в качестве второго АГП в комбинированной терапии АГ у большинства пациентов.

Есть ли основания предполагать преимущества одного диуретика перед другими?

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ (2018 г.) впервые официально выделили группу тиазидоподобных диуретиков (ТПД), которые в более ранних версиях фигурировали вместе с тиазидными диуретиками [2]. Противниками применения диуретиков подчеркивались метаболические побочные эффекты препаратов этого класса. Однако, накоплен существенный теоретический и клинический багаж, свидетельствующий о том, что, фактически, мы имеем дело с двумя различными группами диуретических средств. В первую подгруппу входят гидрохлоротиазид (ГХТ) и бендрофлуметиазид, которые представляют собой классические тиазидные диуретики, а во вторую могут быть объединены индапамид и хлорталидон – ТПД или нетиазидные сульфонамидные диуретики [11]. Многими авторами подчеркивается необходимость их разделения вследствие того, что большинство нежелательных метаболических эффектов в целом отмечается на фоне тиазидных диуретиков, а протективные – в большей степени обусловлены ТПД.

По данным исследования ПИФАГОР IV индапамид является наиболее широко используемым диуретиком в России [7]. Его молекулярное строение, отличающееся от классических ТД, обеспечивает высокую липофильность препарата, что способствует его проникновению в адипоцит. Это качество делает его незаменимым при лечении АГ у пациентов с МС. Диуретический эффект отчасти обусловлен подавлением обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, следовательно – уменьшением содержания натрия и объема жидкости в организме, что позволяет устранить один из важнейших патогенетических механизмов развития АГ – задержку натрия в организме. Вторым значимым эффектом индапамида является его прямая вазодилатирующая активность, которая обусловлена снижением внутриклеточного уровня кальция. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали кардиопротективные свойства индапамида за счет простагландин-опосредованных антитромботических эффектов и вазодилатации, подавления синтеза свободных радикалов и снижения эндотелий-зависимого сосудосуживающего потенциала [19].

Отличительной особенностью индапамида и, особенно, его пролонгированной формы является его метаболическая нейтральность, продемонстрированная в ряде рандомизированных контролируемых исследований с участием 1195 пациентов с АГ [20] и пациентов с СД 2 типа [21]. Именно эти свойства дают препарату преимущества при лечении больных с метаболическими нарушениями, в том числе – с дислипидемией, ожирением и нарушениями углеводного обмена.

В литературе описаны дополнительные свойства индапамида, которые могут иметь благоприятные с клинической точки зрения эффекты. Показано, что он может контролировать экскрецию кальция с мочой у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и почечной гиперкальциурией [22]. Более того, имеются экспериментальные данные об остеопротективных свойствах индапамида, что может выгодно отличать этот препарат при лечении пациентов с сочетанным остеопорозом [23,24].

Выбор в пользу индапамида пролонгированного действия обусловлен его более выраженным и более длительным антигипертензивным эффектом. Исходя из результатов мета-анализа Кокрейновской базы данных, объединившего 10 исследований, и в общей сложности более 2075 пациентов, индапамид пролонгированного действия 1,5 мг обеспечивает более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с ГХТ в стандартных дозах 12,5-25мг (рис. 1) [25].

Помимо высокой антигипертензивной активности индапамид пролонгированного действия характеризуется доказанной органопротективностью. В исследовании Natrilix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuRia (NESTOR) доказана нефропротективная эффективность препарата [26] в группе 570 больных АГ и СД 2 типа. Антипротеинурическая активность индапамида в дозе 1,5 мг/сут оказалась выше, чем у эналаприла в дозе 10 мг/сут (-45% по сравнению с -37%, соответственно), что сопровождалось статистически значимым снижением соотношения альбумин/креатинин на 35% и на 39%. Кардиопротективные свойства препарата продемонстрированы в исследовании Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril (LIVE) на примере группы 505 пациентов с АГ 1-2 степени и увеличением массы миокарда левого желудочка. Прием индапамида пролонгированного действия в дозе 1,5 мг/сут сопровождался статистически значимо большей степенью регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с эналаприлом 20 мг/сут: 6% по сравнению с 1,4%, соответственно [27]. Наиболее

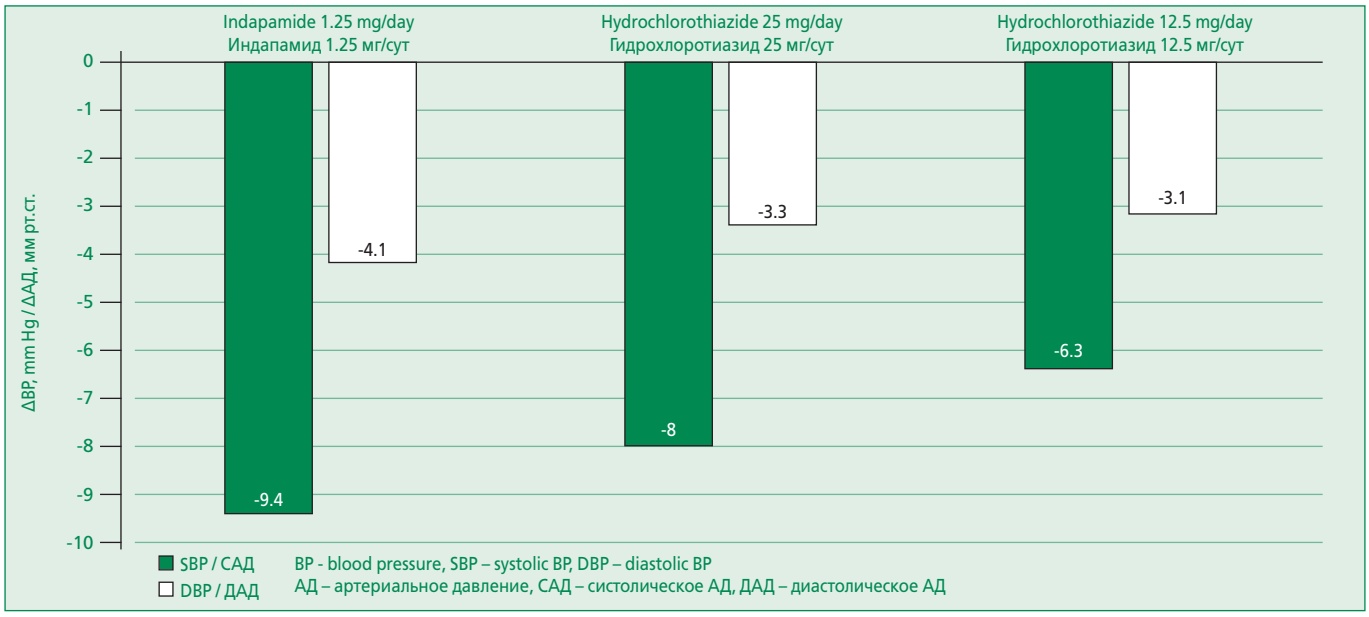

Figure 1. Results of a meta-analysis of the Cochrane database (10 studies, n=2075, initial blood pressure 161/98 mm Hg, average follow-up 10 weeks; adapted from [25])

Рисунок 1. Результаты мета-анализа Кокрейновской базы данных (10 исследований, n=2075, исходное АД 161/98 мм рт.ст., средняя продолжительность наблюдения 10 нед; адаптировано из [25])

масштабным исследованием, подтвердившим протективные свойства индапамида пролонгированного действия, является Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), в которое было включено 3845 больных 83,5±3,1лет. Было выявлено статистически значимое снижение на 30% частоты всех случаев инсультов, на 39% – частоты фатальных инсультов и на 64% – случаев развития сердечной недостаточности на фоне индапамида пролонгированного действия [28].

Фиксированные комбинации в антигипертензивной терапии

Исходя из действующих в настоящее время рекомендаций терапией первого ряда у многих пациентов следует считать комбинацию блокатора РААС и диуретика. Оправдано ли применение свободной комбинации? Есть ли основания для предпочтений в выборе конкретной фиксированной комбинации?

Современные рекомендации однозначно указывают на преимущества и целесообразность выбора фиксированных комбинаций АГП. Хорошо известно, что подобный подход к лечению АГ в дополнение к плюсам свободных комбинаций имеет и дополнительные преимущества, в том числе – сокращение количества таблеток, которые должен принимать пациент, снижение стоимости комбинации «в одной таблетке», повышение приверженности пациентов рекомендациям по длительному приему как по причине доверия эффективному препарату, так и за счет улучшения качества жизни и экономической выгоды. Обоснованием этому явились данные об улучшении показателей приверженности и контроля уровня АД при уменьшении количества используемых таблеток (рис. 2) [29], что также подтверждено результатами мета-анализа A. Gupta с соавт., объединившего данные лечения 17999 пациентов, в котором были показаны статистически значимо более высокие показатели приверженности терапии при использовании фиксированных комбинаций АГП (отношение шансов 1,21, 95% доверительный интервал 1,03-1,43, p=0,02) [30]. В мета-анализе 14 рандомизированных клинических исследований с участием в общей сложности 5120 пациентов показано, что только переход на фиксированную комбинацию АГП повышает уровень контроля АД на 27% (95% доверительный интервал 15-41%) [31].

Примером подобной эффективной фиксированной комбинации препаратов первого ряда, характеризующейся хорошей переносимостью, является фиксированная комбинация одного из наиболее часто используемых ИАПФ лизиноприла и индапамида пролонгированного действия – Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер»). По данным фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV лизиноприл занимает второе место в России по частоте назначения после эналаприла [7]. В американских рекомендациях по АГ лизиноприл входит в тройку ИАПФ (наряду с каптоприлом и эналаприлом), рекомендованных в качестве препарата первого ряда, на основании имеющихся доказательств их эффективности [32].

Способность лизиноприла к удержанию целевых уровней АД продемонстрирована в крупномасштаб-

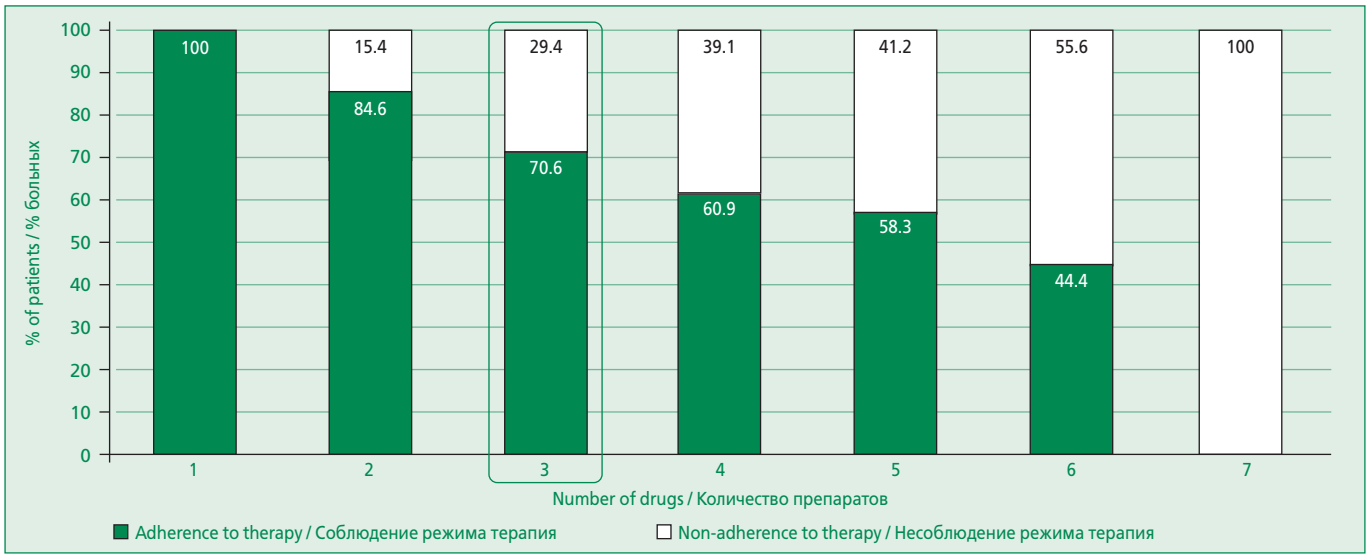

Figure 2. The larger the number of drugs, the lower the adherence to antihypertensive therapy (adapted from [29])
Рисунок 2. Чем больше количество препаратов, тем ниже приверженность к антигипертензивной терапии (адаптировано из [29])

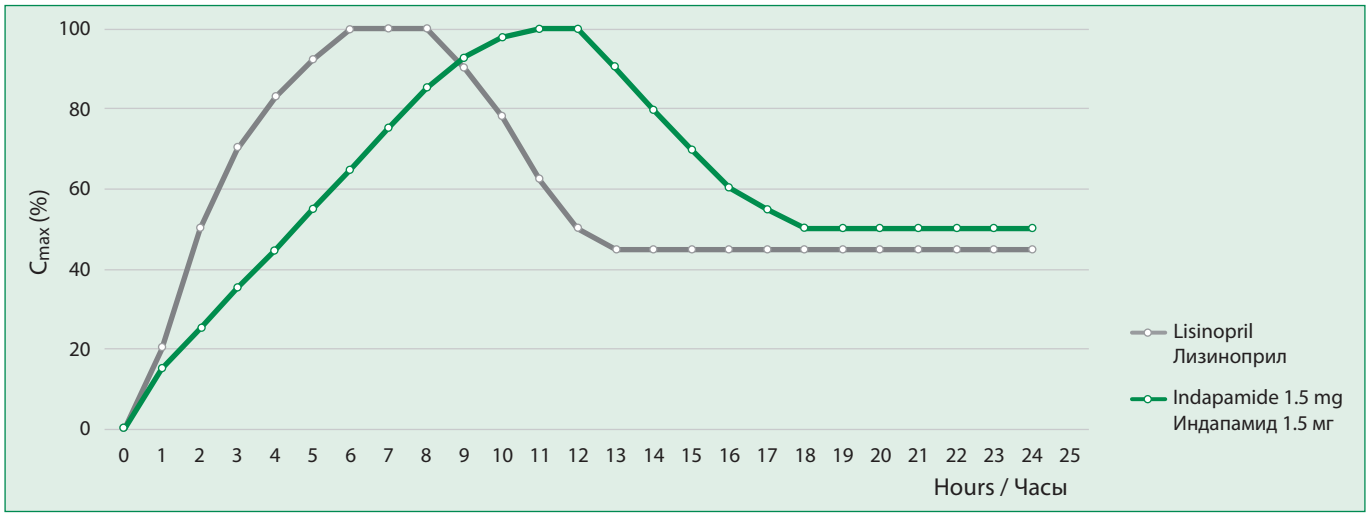

Figure 3. Pharmacokinetics of drugs in a fixed combination of lisinopril with indapamide (adapted from [40])
Рисунок 3. Фармакокинетика лекарственных препаратов в фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом (адаптировано из [40])

ных исследованиях в сопоставлении с другими антигипертензивными препаратами, в том числе – в сравнении с диуретиками и антагонистами кальция в исследовании ALLHAT [18], с БРА – в PREVAIL [33], с диуретиками в исследовании TROPHY [34]. Протективные свойства лизиноприла также подтверждены в ряде клинических исследований. В исследованиях SAMPLE и ELVERA была доказана его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка [35,36]. Антипротеинурическая активность лизиноприла была продемонстрирована у больных АГ и сахарным диабетом 2 типа в исследованиях CALM [37] и EUCLID [38].

Оба компонента, входящие в состав препарата Диротон® Плюс, обладают вазодилатирующими свойствами, органопротективным потенциалом и метаболической нейтральностью, что делает их крайне привлекательными при лечении АГ у пациентов с метаболическими нарушениями и солечувствительностью. Индапамид характеризуется высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25 ч, в среднем – 18 ч), что обеспечивает стабильную антигипертензивную эффективность на протяжении суток. Препарат начинает действовать через 30 мин, а максимальная его концентрация достигается через 12 ч после приема. В свою очередь, лизиноприл начинает действовать через 1-3 ч после приема, достигает пика концентрации через 6 ч и сохраняет адекватную для контроля АД концентрацию на протяжении 24 ч, что обеспечивает длительный период полувы-

ведения – 12,6 ч. Таким образом, оба препарата, входящие в состав данной комбинации, обладают длительным аддитивным действием, способствующим надежному суточному контролю АД (рис. 3), что подтверждено результатами отечественного исследования ФИКСЛИНДА [39].

Заключение

Результаты фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР IV свидетельствуют об увеличении частоты назначения врачами фиксированных комбинаций за 7 лет, прошедших с предыдущего исследования [7]. Тем не менее, обращает на себя внимание существенно более частое использование в России свободных комбинаций АГП по сравнению с фиксированными. Это представляет собой существенный потенциал для совершенствования помощи больным АГ за счет назначения высокоэффективных фиксированных комбинаций, в частности, препарата Диротон® Плюс (компания «Гедеон Рихтер»), что может способствовать повышению эффективности антигипертензивной терапии, органопротективности, приверженности терапии и повлечь за собой повышение контроля АГ. Применение подобных препаратов отвечает интересам как пациентов по получению более эффективной терапии, так и врачей по повышению приверженности пациентов медицинским рекомендациям.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gideon Richter, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

1. Boytsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A., et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14 (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
3. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Arterial hypertension in adults [cited by Jan 04, 2020]. Available from: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687 (In Russ.) [Клинические рекомендации МЗ РФ. Артериальная гипертензия у взрослых. [цитировано 01.04.2020]. Доступно на: http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/687].
4. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ESSE-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11 (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
5. Shamliyan T., Talley K.M., Ramakrishnan R., Kane R.L. Association of frailty with survival: a systematic literature review. Ageing Res Rev. 2013;12(2):719-36.
6. Bakris G.L. The importance of blood pressure control in the patient with diabetes Am J Med. 2004;116(5) suppl 1:30-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2003.10.018.
7. Leonova M.V., Steinberg L.L., Belousov Y.B., et al. Results of pharmacoepidemiologic study of arterial hypertension PIFAGOR IV: physicians compliance. Russian Journal of Cardiology. 2015;(1):59-66 (In Russ.) [Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV: приверженность врачей. Российский Кардиологический Журнал. 2015;(1):59-66]. DOI:10.15829/1560-4071-2015-1-59-66.
8. 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. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
9. Hypertension in adults: diagnosis and management NICE guideline Published: 28 August 2019 [cited by Jan 04, 2020]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng136.
10. Rotar O.P., Libis R.A., Isaeva E.N., et al. Metabolic syndrome prevalence in russian cities. Russian Journal of Cardiology. 2012;(2):55-62 (In Russ.) [Ротарь О.П., Либис Р.А., Исаева Е.Н., и др. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский Кардиологический Журнал. 2012;(2):55-62]. DOI:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62.
11. Burniera M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? J Hypertens. 2019;37(8):1574-86. DOI:10.1097/HJH.0000000000002088.
12. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: Media News Agency; 2016 (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва: Медиинское информационное агентство; 2016].
13. Qi H., Liu Z., Cao H., et al. Comparative efficacy of antihypertensive agents in salt-sensitive hypertensive patients: a network meta-analysis. Am J Hypertens. 2018;31(7):835-46. DOI:10.1093/ajh/hpy027.
14. Jeppesen J., Hansen T.W., Rasmussen S., et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease: a population-based study. J Am Coll Cardiol. 2007;49(21):2112-9. DOI:10.1016/j.jacc.2007.01.088.
15. Rogowski O., Steinvil A., Berliner S., et al. Elevated resting heart rate is associated with the metabolic syndrome. Cardiovasc Diabetol. 2009;8:55. DOI:10.1186/1475-2840-8-55.
16. Palatini P., Dorigatti F., Zaetta V., et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. J Hypertens. 2006;24(9):1873-80. DOI:10.1097/01.hjh.0000242413.96277.5b.
17. Makani H., Bangalore S., Romero J., et al. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate - a meta-analysis of randomized trials. J Hypertens. 2011;29(7):1270-80. DOI:10.1097/HJH.0b013e3283472643.
18. 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 (ALL- HAT). JAMA. 2002;288(23):2981-97. DOI:10.1001/jama.288.23.2981.
19. Cavalieri L., Cremonesi G. Delapril plus Indapamide: A Review of the Combination in the Treatment of Hypertension. Clin Drug Investig. 2007;27(6):367-80. DOI:10.2165/00044011-200727060-00001.
20. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies. Drug Saf. 2001;24(15):1155-65. DOI:10.2165/00002018-200124150-00006.
21. Kuo S.W., Pei-Dee, Hung Y.J., et al. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes. Am J Hypertens. 2003;16(8):623-8. DOI:10.1016/s0895-7061(03)00896-3.
22. Martins M.C., Meyers A.M., Whalley N.A., et al. Indapamide (Natrilix): the agent of choice in the treatment of recurrent renal calculi associated with idiopathic hypercalciuria. Br J Urol. 1996;78(2):176-80. DOI:10.1046/j.1464-410x.1996.00633.x.
23. Lalande A., Roux C., Graulet A.M., et al. The diuretic indapamide increases bone mass and decreases bone resorption in spontaneously hypertensive rats supplemented with sodium. J Bone Miner Res. 1998;13(9):1444-50. DOI:10.1359/jbmr.1998.13.9.1444.
24. Lalande A., Roux S., Denne M.A., et al. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreases bone resorption in vitro. J Bone Miner Res. 2001;16(2):361-70. DOI:10.1359/jbmr.2001.16.2.361.
25. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;29 (5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
26. Marre M., Puig J.G., Kokot F., et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. J Hypertens. 2004;22:1613-22. DOI:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
27. Gosse P., Sheridan D.J., 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.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., et al.; for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887-98. DOI:10.1056/NEJMoa0801369.
29. Tomaszewski M., White C., Patel P., et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. Heart. 2014;100(11):855-61. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305063.

30. Gupta A., Poulter N. Compliance, safety and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive drugs: a meta-analysis. Hypertension. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
31. Kishore S.P., Salam A., Rodgers A., et al. Fixed-dose combinations for hypertension. Lancet. 2018;392(10150):819-820. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31814-2.
32. James P.A., Oparil S., Carter B.L., et al. 2014 Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. DOI:10.1001/jama.2013.284427.
33. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A., et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. Clin Ther. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/s0149-2918(04)90129-4.
34. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., et al. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension. 1997;30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
35. 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.
36. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J Hypertens. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
37. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000;321(7274):1440-4. DOI:10.1136/bmj.321.7274.1440.
38. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M., et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. Lancet. 1998;351(9095):28-31. DOI:10.1016/s0140-6736(97)06209-0.
39. Savenkov M.P., Ivanov S.N., Mikhaylusova M.P., et al. The Study of the Fixed Dose Combination of Lisinopril with Prolonged Indopamide (FIXLINDA) with Daily Blood Pressure Monitoring and Diuresis in Hypertensive Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):510-7 (In Russ.) [Савенков М.П., Иванов С.Н., Михайлусова М.П., и др. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (ФИКСЛИНДА) с помощью суточного контроля артериального давления и диуреза у пациентов с артериальной гипертонией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):510-7]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-4-510-517.
40. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Georgadze Z.O. Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(5):736-41 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(5):736-41]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741.

About the Authors:
Valery I. Podzolkov *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Director of Therapeutic Clinic, University Clinical Hospital №4, Sechenov University*
Anna E. Bragina *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*
Yulia N. Rodionova *– MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*

Сведения об авторах:
Подзолков Валерий Иванович *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*
Брагина Анна Евгеньевна *– д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*
Родионова Юлия Нурисламовна *– к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*