

Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Мегенеишвили Н. К., Сутулова А. В.

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

Недостижение целевых показателей артериального давления и недостаточный контроль — важные проблемы кардиологии, сохраняющие свою актуальность, несмотря на четко сформулированные и общедоступные современные алгоритмы лечения артериальной гипертензии (АГ) и наличие эффективных антигипертензивных препаратов с обширной доказательной базой. Уровень контроля АГ в России остается довольно низким и составляет 14,1% для мужчин и 30,9% для женщин. Общепризнанным важнейшим фактором, определяющим низкий уровень контроля артериального давления, является несоблюдение приверженности к антигипертензивной терапии, что, в свою очередь, определяет высокий процент неконтролируемой АГ среди пациентов. В обзоре обсуждаются наиболее частые причины низкой приверженности к лечению. Особое внимание уделено возможностям врача устранять барьеры на пути к достижению приверженности и ошибкам при выборе терапии, в т. ч. и недостаточное назначение фиксированных комбинаций препаратов. В обзоре изложен современный взгляд на значимость комбинированной антигипертензивной терапии в лечении АГ. Акцентируется внимание на фиксированных комбинациях антигипертензивных препаратов, применение которых существенно повышает приверженность к терапии, а также описываются уни-

кальные свойства и эффективность лизиноприла, амлодипина и индапамида.

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

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

Поступила 06/03-2023

Рецензия получена 20/03-2023

Принята к публикации 16/04-2023



Для цитирования: Подзолков В. И., Брагина А. Е., Медведев И. Д., Ветлужская М. В., Абрамова А. А., Лория И. Ж., Мегенеишвили Н. К., Сутулова А. В. Приверженность к лечению и ее роль в решении проблемы неконтролируемой артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547. EDN KWZDZX

Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension

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

Failure to achieve blood pressure targets and insufficient control are important cardiology problems that remain relevant despite well-defined and generally available modern algorithms for the treatment of hypertension (HTN) and the availability of effective antihypertensive drugs. The level of hypertension control in Russia remains quite low and is 14,1% for men and 30,9% for women. The generally recognized most important factor determining the low blood pressure control is non-compliance with antihypertensive therapy, which, in turn, determines the high percentage of uncontrolled HTN among patients. The review discusses the most common causes of low adherence to treatment. Particular attention is paid to the doctor's ability to remove barriers to adherence and errors in the choice of therapy, including insufficient prescribing of fixed-dose combinations. The review presents a modern

view on the significance of combined antihypertensive therapy. Attention is focused on fixed-dose combinations of antihypertensives, the use of which significantly increases adherence to therapy, and the unique properties and effectiveness of lisinopril, amlodipine and indapamide are described.

Keywords: hypertension, adherence, fixed-dose combination, indapamide, amlodipine, lisinopril.

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

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Medvedev I. D.* ORCID: 0000-0003-4210-2841,

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ivanmedvedev_123@mail.ru

[Подзолков В. И. — профессор, д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, директор клиники факультетской терапии УКБ № 4, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Медведев И. Д.* — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-4210-2841, Ветлужская М. В. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-9733-4813, Абрамова А. А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-3311-6072, Лория И. Ж. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 Института клинической медицины, ORCID: 0000-0001-8908-7381, Мегенеишвили Н. К. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0002-6667-4257, Сутулова А. В. — студентка Института клинической медицины, ORCID: 0000-0003-3321-0445].

Vetluzhskaya M. V. ORCID: 0000-0001-9733-4813, Abramova A. A. ORCID: 0000-0002-3311-6072, Loria I. Zh. ORCID: 0000-0001-8908-7381, Megeneishvili N. K. ORCID: 0000-0002-6667-4257, Sutulova A. V. ORCID: 0000-0003-3321-0445.

*Corresponding author: ivanmedvedev_123@mail.ru

Received: 06/03-2023

Revision Received: 20/03-2023

Accepted: 16/04-2023

For citation: Podzolkov V. I., Bragina A. E., Medvedev I. D., Vetluzhskaya M. V., Abramova A. A., Loria I. Zh., Megeneishvili N. K., Sutulova A. V. Compliance to treatment and its role in solving the problem of uncontrolled hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(4):3547. doi:10.15829/1728-8800-2023-3547. EDN KWZDZX

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ТД — тиазидный диуретик, ФК — фиксированная комбинация, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Несмотря на достижения современной кардиологии и доступность антигипертензивных препаратов, современная популяция больных артериальной гипертонией (АГ) характеризуется низкой приверженностью к терапии.
- Повышение приверженности к лечению зависит от множества факторов, которые следует учитывать при выборе стратегии терапии АГ.

Что добавляют результаты исследования?

- Повышение приверженности может быть достигнуто комплексом мероприятий, наиболее доступным из которых является использование фиксированных комбинаций, позволяющих уменьшить количество принимаемых по отдельности препаратов.
- Предложен алгоритм лечения и диагностики неконтролируемой АГ, исходя из обобщения и анализа современных представлений о преодолении низкой приверженности.

Key messages

What is already known about the subject?

- Despite the achievements of modern cardiology and the availability of antihypertensive drugs, the current population of patients with hypertension (HTN) is characterized by low compliance.
- Increasing adherence to treatment depends on many factors that should be considered when choosing a strategy for treating HTN.

What might this study add?

- Increasing adherence can be achieved by a set of measures, the most accessible of which is the use of fixed-dose combinations, which reduce the number of drugs taken separately.
- An algorithm for the treatment and diagnosis of uncontrolled hypertension was proposed based on the generalization and analysis of modern ideas about overcoming low adherence.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) представляет собой важнейший фактор, определяющий современную неинфекционную заболеваемость и смертность. В 2021г опубликованы результаты крупнейшего исследования мировых трендов распространенности, эффективности лечения и контроля АГ в период 1990-2019гг в 200 странах мира среди 104 млн лиц 30-79 лет — NCD-RisC (NCD Risk Factor Collaboration) [1]. За этот период выявлено удвоение в мире количества пациентов с АГ этой возрастной категории. В РФ также отмечено увеличение распространенности АГ на ~5% у мужчин и на 12% у женщин. Таким образом, этот показатель на 2019г в российской популяции составил 47,3% среди мужчин и 41,2% среди женщин. В рамках

NCD-RisC проведена оценка не только распространенности, но и других эпидемиологических параметров АГ. Осведомленность о наличии АГ в России составила 67% у мужчин и 80,9% у женщин, уровень лечения АГ — 42,6 и 57%, а контроля АГ — 14,1 и 21,4%, соответственно. Таким образом, в настоящее время имеются обновленные статистические данные, которые дают ответ на вопрос о том, каким образом изменилась эпидемиология АГ с момента публикации в 2014г результатов отечественного многоцентрового, эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) [2]. Анализ полученных результатов позволяет констатировать практически полное отсутствие динамики:

в исследовании ЭССЕ-РФ на 2014г уровни осведомленности о наличии АГ составлял 67,6% у мужчин и 78,9% у женщин, лечения — 41,4 и 53,5%, контроля АГ — 14,4 и 30,9%, соответственно. Таким образом, несмотря на разработку обоснованных алгоритмов лечения АГ и наличие антигипертензивных препаратов (АГП) с обширной доказательной базой, ситуация с АГ остается неутешительной.

При этом АГ, по-прежнему, представляет собой важнейшую причину высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В опубликованном 25 января 2023г отчете Американской ассоциации сердца о статистике заболеваний сердца и инсульта указывается, что АГ является основным сердечно-сосудистым фактором риска (ФР), определяющим общую и сердечно-сосудистую смертность. На долю повышенного систолического артериального давления (АД), как ФР, пришлось 119997 смертей в США за 2020г, а скорректированный по возрасту уровень смертности, связанный с АГ, составил 29,1 на 100 тыс. человек [3]. На долю сердечно-сосудистых осложнений АГ (ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, фибрилляции предсердий, атеросклероза периферических артерий, хронической сердечной недостаточности) в регионе Европы и Центральной Азии, к которому относится и Россия, приходится 41,1% случаев. Помимо этого, АГ является существенным ФР развития хронической болезни почек (ХБП). В опубликованном в 2020г метаанализе 6 когортных исследований с общим участием 2382712 пациентов, был рассчитан относительный риск развития ХБП или терминальной стадии почечной недостаточности. Показано, что относительный риск, связанный с наличием АГ (систолическое АД >140 мм рт.ст.) по сравнению с уровнем АД <120 мм рт.ст., составляет 1,56 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,39-1,75) у женщин и 2,06 (95% ДИ: 1,64-2,60) у мужчин [4]. Более того, ситуация последних лет, связанная с пандемией новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019, коронавирусная инфекция 2019г), показала, что наличие АГ повышает шансы летального исхода и тяжелого течения этого заболевания — отношение шансов (ОШ) 3,17; 95% ДИ: 2,46-4,08 [5].

Сегодня в арсенале врача имеются широкие возможности лечения пациента с АГ. Результаты рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) свидетельствуют, что контроль АД может быть достигнут у большинства пациентов с АГ. При этом резистентность к проводимой терапии наблюдается лишь у 5-10% пациентов [6]. Безусловно, РКИ отличаются от реальной ситуации по ряду параметров: отбору и ведению пациентов, конечности сроков наблюдения, требованиям к соблюдению протокола и т.п. Тем не менее, научными сообществами предприняты существенные шаги

по переносу опыта РКИ в реальную клиническую практику. Предложены валидированные методы немедикаментозных вмешательств, фармакологические препараты, воздействующие на различные механизмы поддержания высокого АД, четкие алгоритмы, позволяющие врачам проводить ступенчатый подбор антигипертензивной терапии различным категориям пациентов с АГ и коморбидной патологией [6, 7].

Это поднимает вопрос о том, что проблема низкого контроля АГ лежит вне плоскости эффективности лечения и больше обусловлена низкой приверженностью к терапии. Показано, что >20% пациентов не начинают принимать АГП после их назначения. По данным разных авторов в течение первого года лечения прекращают прием препаратов 50-65% больных АГ [8]. В метаанализе, охватившем данные 25 исследований, выполненных в 25 странах мира с 2009 по 2016гг, была показана схожая распространенность низкой приверженности к терапии АГ — 45,2%, при этом в группе пациентов с неконтролируемой АГ низкие показатели приверженности отмечались почти в 2 раза чаще — 83,7% [9]. Хорошо известно, что низкая приверженность к терапии является предиктором развития неконтролируемой АГ, гипертонических кризов, сердечно-сосудистых событий, ХБП [8]. При несоблюдении режима лечения и неконтролируемом течении продемонстрировано повышение жесткости сосудистой стенки, развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурии и когнитивной дисфункции [10, 11]. Помимо этого, существует широкий спектр социальных последствий неприверженности к терапии: снижение качества жизни, повышение частоты обращаемости за медицинской помощью, потребности в госпитализации и уровня инвалидизации, а также ограничение работоспособности и возможностей самообслуживания [8]. В дополнение к перечисленному имеются данные о финансовом бремени, связанном с низкой приверженностью. В США субоптимальная приверженность определяет до 10% затрат на здравоохранение, а стоимость годового медицинского обслуживания пациентов с низкой приверженностью (<60%) на 11-34% выше, чем с высокой приверженностью (>80%) [8].

Цель обзора — осветить факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии, роль приверженности в формировании неконтролируемой АГ и проанализировать возможности улучшения приверженности путем использования современных рекомендаций по применению фиксированных комбинаций (ФК) эффективных АГП на основе анализа актуальных публикаций.

Методологические подходы

Поиск литературных источников проведен по заголовкам, содержанию аннотаций, ключевым



- Для улучшения контроля артериального давления^{1,2}
- Достижение целевого уровня АД и кардиопротективного эффекта¹
- Три формы выпуска для любого пациента¹



МОЙ СЕРДЕЧНЫЙ ДРУГ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **ЭКВАПРЕСС®**

Регистрационный номер: ЛП-004622 от 18.08.2022. **Торговое наименование:** Эквапресс® (Ekvapress). **Группировочное наименование:** амлодипин + индапамид + лизиноприл (amlodipine + indapamide + lisinopril).

Лекарственная форма: капсулы с модифицированным высвобождением. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + диуретик + АПФ ингибитор). **Код АТХ:** C09BX. **Форма выпуска:** капсулы с модифицированным высвобождением, 5 мг + 1,5 мг + 10 мг, 10 мг + 1,5 мг + 20 мг, 5 мг + 1,5 мг + 20 мг. По 14 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1, 2, 4 или 8 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Показания к применению: Артериальная гипертензия (пациенты, которым требуется комбинированная терапия).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к амлодипину или другим производным дигидропиридина; повышенная чувствительность к лизиноприлу или другим ингибиторам АПФ; повышенная чувствительность к индапамиду или другим компонентам препарата; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.); наследственный или идиопатический ангионевротический отёк; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени; гипокалиемия; гемодинамически значимая обструкция

выносящего тракта левого желудочка, гемодинамически значимый митральный стеноз; гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; шок (включая кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); беременность и грудное вскармливание; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: Препарат Эквапресс принимается внутрь, независимо от приема пищи, 1 капсула в сутки, предпочтительно утром, в одно и то же время каждый день. Максимальная суточная доза 1 капсула.

Побочное действие: ожидающиеся при одновременном применении амлодипина, индапамида и лизиноприла: головокружение, головная боль, сонливость, нарушения зрения, шум в ушах, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД, кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость. С другими возможными побочными эффектами вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.



ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
Россия, 119049, Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: +7(495) 987-18-80
e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **1.** Инструкция по медицинскому применению препарата Эквапресс®, Рег. № ЛП-004622, 18.08.2022 **2.** www.grls.rosminzdrav.ru, последний доступ 14.04.2023

словам в системах индексирования научных публикаций PubMed, Google Scholar, Web of Science и Cyberleninka. Поисковыми запросами были ключевые слова и выражения: артериальная гипертензия, приверженность, неприверженность, фиксированная комбинация, индапамид, амлодипин, лизиноприл, hypertension, adherence, nonadherence, fixed combination, indapamide, lisinopril, amlodipine. Глубина поиска составила 35 лет, начиная с 1987г. Столь широкая глубина поиска обусловлена необходимостью освещения фундаментальных данных о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных препаратов. Работы, содержащие только резюме, тезисы, а также дублирующую информацию, были исключены. Настоящий обзор описывает обобщенные и систематизированные данные 48 литературных источников.

Результаты

Факторы, определяющие низкую приверженность к терапии АГ

Причины низкой приверженности к терапии описаны в классификации Всемирной организации здравоохранения 2003г и сгруппированы в пять групп: социально-демографические, обусловленные системой здравоохранения, связанные с терапией, состоянием и самим пациентом [12]. Данные отечественного исследования ЭССЕ-РФ подтверждают общемировые тренды. Низкой приверженности к терапии АГ способствуют более молодой возраст пациентов, их низкий уровень образования, мужской пол, злоупотребление алкоголем, отсутствие в анамнезе сахарного диабета и серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и инсульт. На отношение больных к приверженности к терапии влияют недостаточная информированность пациентов в отношении рисков, формирующихся в результате отсутствия качественного контроля АД и безопасности терапии [13]. По данным результатов недавно проведенного метаанализа и включившего данные 168 исследований из 68 стран мира с 2010 по 2020гг, распространенность несоблюдения режима приема АГП составляла 29-49% и была выше в развивающихся странах с более низким социально-экономическим статусом [14].

Вместе с тем стоит отметить, что существенным фактором недостаточной эффективности терапии является врачебная инерция, профессиональное выгорание и дефицит времени у врача. За счет сокращения времени общения врача с пациентом больные люди зачастую не успевают установить доверительные отношения с врачом и вызвать у врача интерес к себе, как к человеку. Зачастую врач заменяется анонимной командой специалистов и диагностических машин, а сам пациент становится "разделенным" на системы органов, кото-

рые исследуются по отдельности без оценки общего состояния организма. Коммуникативные отношения между врачом и пациентом обусловлены многочисленными переменными, такими как доступное время и пространство, способность и психологическая готовность врача к общению с больным и способность пациента правильно воспринять информацию, полученную от врача. Можно констатировать, что у врача остается меньше времени для диалога с пациентом, выстраивания отношений, основанных на взаимоуважении и взаимопонимании [15]. Врач должен уметь общаться с пациентом на "одном языке", доводя до пациента понятную информацию о его болезни и необходимости соблюдения терапии. Американский биоэтик Veatch R выделил четыре модели взаимоотношения врача и пациента: инженерную, патерналистскую или пастырскую, коллегиальную и контрактную [16]. Под инженерной моделью автор понимал технократический подход, при котором пациент не участвует в обсуждении плана лечения и воспринимается как объект для коррекции. В большей степени данная модель распространена в хирургических стационарах. Вторая модель подразумевает тип наставнического отношения священника с прихожанами, родителей с детьми. Этот подход имеет глубокие исторические корни, по-прежнему широко распространен, однако менее предпочтителен в терапевтической сфере. Коллегиальная модель отличается равноправием врача и пациента в вопросах осведомленности о диагнозе, решении вопросов выбора методов диагностики и лечения. Подобный подход согласуется с принципами свободы выбора, уважения прав и достоинства личности и особенно эффективен при лечении хронических заболеваний. И, наконец, контрактная модель основана на принципах договора на медицинское обслуживание, в рамках которого каждая из сторон имеет свои обязанности и права. Таким образом, переход к более конструктивным типам коммуникации с пациентом может помочь избежать многих факторов низкой приверженности к терапии АГ.

Современная кардиология располагает внушительными возможностями для улучшения коммуникаций врач-больной и наблюдения за уровнем АД и приверженностью: офисный и амбулаторный контроль АД (самоконтроль АД) и суточное мониторирование АД, телеметрический мониторинг АД с помощью носимых гаджетов, использование мобильных медицинских технологий и различного рода приложений, которые позволяют не только количественно оценивать различные паттерны АД, имеющие прогностическую значимость (уровень ночного снижения, утренний подъем АД, повышенная вариабельность АД в течение 24 ч), выявлять маскированную АГ, но и улучшать взаимодействие между пациентом и врачом, а следовательно,



Рис. 1 Факторы, влияющие на приверженность к антигипертензивной терапии (адаптировано по Vrijens B, et al. [17] и Dalal JJ, et al. [18]).

улучшать контроль за уровнем АД, побуждая пациентов к приверженности к терапии.

Безусловно, не следует забывать о рефрактерной АГ, обусловленной отсутствием должного эффекта лечения в связи с коморбидной патологией, в первую очередь распространенными в популяции ожирением, высокой частотой сердечных сокращений, метаболическим синдромом и синдромом обструктивного апноэ сна [13] (рисунок 1) [17, 18].

Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца было предложено разделить АГ на группы в зависимости от достижения или недостижения целевых цифр АД: контролируемую — АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется <3 препаратов, контролируемую резистентную, в случае контроля АД на фоне приема ≥ 3 препаратов, в т.ч. диуретика, резистентную неконтролируемую — при недостижении целевого АД на фоне 3–5 препаратов, и рефрактерную при применении >5 препаратов [19]. Тем не менее, по данным статистики даже при формально резистентной АГ частота низкой приверженности пациентов составляет от 7 до 87%. Более 50% пациентов не принимают препараты исходя из результатов определения концентрации препарата в моче [8] (рисунок 2) [20].

ФК как способ преодоления низкой приверженности к терапии АГ

Хорошо известно, что на приверженность больного к терапии существенное влияние оказывает

количество принимаемых таблеток на протяжении суток [6, 7, 21, 22]. Частичное соблюдение режима лечения встречается гораздо чаще, чем полное несоблюдение режима лечения [22]. Вероятность нарушения режима лечения увеличивается пропорционально количеству назначаемых препаратов. При назначении монотерапии недостаточная приверженность к лечению составляет $<10\%$ при однократном приеме, количество больных с низкой приверженностью увеличивается до 20% при приеме двух таблеток, до 40% при приеме трех таблеток. При назначении пяти препаратов еще чаще отмечается несоблюдение терапии и полное ее прекращение [6, 9]. При проведении опроса >7101 пациента была показана обременительность приема больными большого количества препаратов. Примерно половина пациентов была бы готова заплатить "из своего кармана" за сокращение количества таблеток вдвое. Если на вопрос "Согласны ли Вы, что прием лекарств обременителен?" пациенты, принимавшие три препарата, ответили "Категорически да" и "Да" в 27,4 и 30,3% случаев, то при приеме 4–6 таблеток — 48,7 и 32,3%, а при приеме >6 таблеток — 60 и 26,5%, соответственно [23]. Всё это поднимает вопрос более широкого применения ФК АГП для повышения приверженности и тесно связанной с ней эффективности терапии.

Одним из первых масштабных исследований, показавших преимущества ФК в лечении АГ и по-

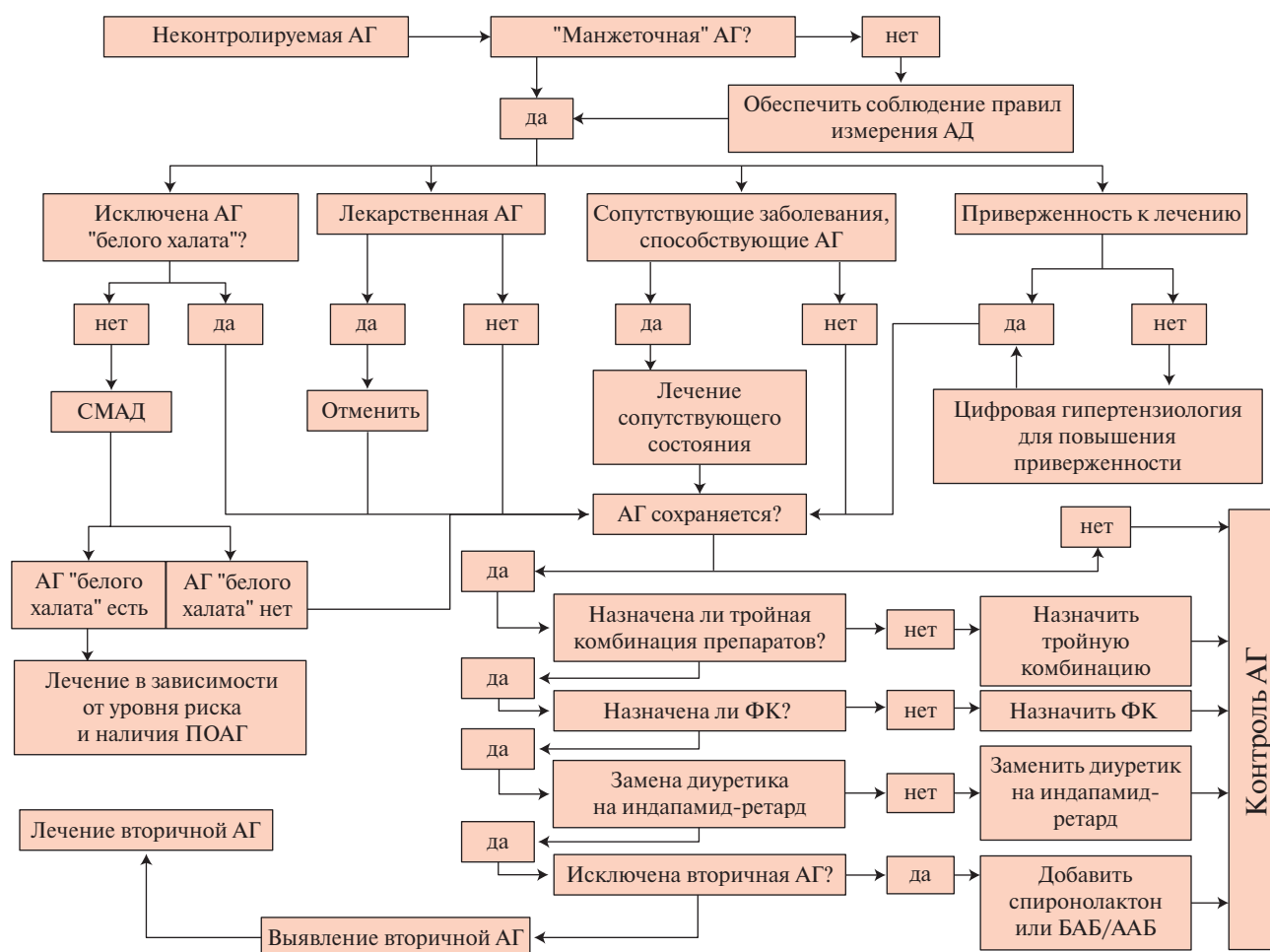


Рис. 2 Алгоритм диагностики и лечения неконтролируемой АГ (адаптировано: Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK [20]).

Примечание: ААБ — α-адреноблокатор, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БАБ — β-адреноблокатор, ПОАГ — поражения органов, связанные с АГ, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФК — фиксированная комбинация.

вышение приверженности, было многоцентровое двойное слепое РКИ ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension). Анализ данных продемонстрировал эффективность двух режимов терапии, основанных на комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) беназеприла с блокатором кальциевых каналов (БКК) амлодипином или тиазидным диуретиком (ТД) гидрохлоротиазидом. В исследование включали пациентов с АГ высокого риска. Контроль АГ с уровнем АД <140/90 мм рт.ст. был отмечен только у 37,13% пациентов на момент включения в исследование. Частота достижения контроля в финале исследования составила 75,4% в группе иАПФ/БКК и 72,4% в группе иАПФ/ТД. При этом следует подчеркнуть, что комбинация иАПФ/БКК показала лучшие протективные результаты по уменьшению риска развития первичной конечной точки: 9,6% по сравнению с 11,8% в группе иАПФ/ТД [24]. По данным метаанализа Parati G, et al., включившего 44 исследования, выполненных

в 2014-2020гг, назначение ФК значительно улучшало соблюдение предписанного режима лечения, т.е. приверженность к лечению и достижение целевых значений АД. Авторы подчеркивают, что степень снижения как систолического, так и диастолического АД в течение 12-недельной терапии была значительно выше, что позволило достичь контроля АГ у больных, принимавших ФК по сравнению с больными, принимавшими свободные комбинации препаратов [25].

Показательными представляются результаты программы KPNC (Kaiser Permanente Northern California Hypertension program), выполненной в период 2001-2009гг в Калифорнии [26]. В программу были включены 349937 пациентов с АГ в 2001г, а к 2009г количество наблюдаемых больных увеличилось до 652763. Уровень контроля АГ за время проведения исследования вырос с 44 до 80%. Эти впечатляющие результаты были достигнуты за счет четырех составляющих: активное выявление и тотальное вовлечение в программу всех пациентов с АГ, жесткое следование разработанным стандартам лече-

ния АГ, основанным на доказательствах и включающим ступенчатую схему терапии, обязательные повторные визиты для коррекции терапии через 2 и 4 нед. после старта приема препаратов и, наконец, что особенно подчеркивается авторами, начиная с 2005г, широкое внедрение в схемы лечения ФК лизиноприла + гидрохлоротиазида.

Таким образом, активное наблюдение за пациентом, контроль за его состоянием способствует существенному повышению приверженности и как следствие эффективности лечения АГ.

Эффективная рациональная комбинированная антигипертензивная терапия как способ повышения контроля АГ и улучшения прогноза

Уверенность врача и пациента в эффективности АГП, способных достичь контроля АГ и обладающих выраженными органопротективными свойствами, может способствовать повышению приверженности к лечению. Применение в качестве стартовой терапии АГ ФК двух АГП из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и БКК или диуретика является стандартной практикой [6, 18]. Тем не менее, у трети пациентов двухкомпонентная ФК не приводит к достижению целевых цифр АД, что является показанием для перехода к 3-компонентной терапии с использованием ФК. Метаанализ 11 исследований (7563 пациента) показал, что ОШ достижения целевых цифр АД при использовании тройной ФК составляет 2,16 по сравнению с двойной ФК. Следует подчеркнуть, что вероятность наличия побочных эффектов при двойной и тройной ФК не различалась (ОШ 0,96; $p=0,426$) [27].

Одним из немногочисленных представителей тройных ФК для лечения АГ является препарат Эквапресс (компания "Гедеон Рихтер"). Это единственная ФК амлодипина, индапамида и лизиноприла пролонгированного действия. Фармакокинетические свойства всех трех компонентов препарата обеспечивают стабильный и длительный контроль АД в течение 24 ч. Препарат представлен в трех дозах 5/1,5/10 мг, 5/1,5/20 мг и 10/1,5/20 мг, что предоставляет широкие возможности врачу осуществлять индивидуальный подбор дозировки, а, следовательно, достижения контроля АГ.

Назначение комбинированной терапии является очевидной необходимостью. Поскольку патогенез АГ имеет многофакторную природу, воздействие на большее количество прогипертензивных факторов приводит к синергичному эффекту всех трех групп, объединенных в эту комбинацию. Помимо антигипертензивного действия значимость этой комбинации обусловлена органопротективным действием иАПФ, БКК и тиазидоподобных диуретиков. Более того, эти группы препаратов взаимодополняют действие друг друга, нивелируя возможные нежелательные реакции, которые

могут возникнуть при назначении препаратов по отдельности: иАПФ устраняют гиперактивность РААС, к которой могут приводить БКК и диуретики, иАПФ и диуретики уменьшают вероятность развития отеков из-за действия БКК, риск возникновения гипокалиемии как результат действия диуретиков уменьшается под влиянием иАПФ [6]. Синергизм действия определяется и пролонгированными свойствами всех трех препаратов. Действие лизиноприла начинается через 1 ч после приема внутрь, пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч [28], индапамид пролонгированного действия обладает высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25 ч, в среднем, 18 ч) и, наконец, максимальный эффект амлодипина развивается через 6-9 ч, а период полувыведения — 35 ч [29], что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект данной ФК в течение суток. В связи с этим комбинация амлодипин+индапамид+лизиноприл представляет собой эффективную комбинацию АГП, каждый из которых обладает высокой антигипертензивной активностью, хорошей переносимостью при длительном применении, что увеличивает вероятность приверженности к терапии и достижения хорошего контроля над уровнем АД.

Гиперактивация РААС — один из ключевых механизмов патогенеза АГ, приводящий к структурно-функциональным патологическим изменениям в органах-мишенях, активируя процессы гиперплазии и гипертрофии клеток, замещение нормальных эластических волокон коллагеном, фиброзирование и склерозирование внеклеточного матрикса, нарушению центральной гемодинамики и микроциркуляции и, в итоге, к нарушению функционального состояния органов-мишеней [30]. В связи с этим блокаторы РААС рассматриваются как основа стартовой терапии АГ. Длительно действующий иАПФ лизиноприл — хорошо изученный препарат, эффективность которого в отношении снижения уровня АД и безопасность проверены временем и большим количеством исследований [31-33]. Отличительной особенностью лизиноприла является длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД при однократном приеме. Лизиноприл имеет линейную кривую доза-ответ, и его гипотензивный эффект прямо пропорционален принятой дозе. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы [33]. Высокая эффективность лизиноприла в составе ФК продемонстрирована в программе KPNCS, в которой, как уже отмечено, был достигнут высокий (80%) уровень контроля АГ [26].

Применение лизиноприла доказало эффективность в отношении обратного развития ГЛЖ,

что было показано в проспективном исследовании SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood pressure and Lisinopril Evaluation). У пациентов с АГ была продемонстрирована способность лизиноприла в дозе 20 мг/сут. уменьшать индекс массы миокарда левого желудочка на 15,8% на протяжении 12 мес. наблюдения [34]. Терапия лизиноприлом в сравнении с нифедипином на протяжении 24 нед. вызывает более выраженную редукцию ГЛЖ у пациентов с АГ [35]. Назначение лизиноприла в 46% случаев уменьшало массу миокарда левого желудочка у пациентов с АГ и ГЛЖ после трансплантации почки [36].

Применение лизиноприла в схемах лечения пациентов с сахарным диабетом предупреждает развитие диабетической нефропатии, что проявляется уменьшением выраженности микроальбуминурии. Двухлетняя терапия лизиноприлом в дозе 20 мг/сут. у больных сахарным диабетом 1 типа с изначально диагностируемой микроальбуминурией, индуцированной физической нагрузкой, привела к снижению уровня последней с $96,8 \pm 1,8$ мкг/мин в дебюте терапии до $48,3 \pm 3,1$ мкг/мин на фоне лечения [37].

Лизиноприл — единственный длительно действующий гидрофильный иАПФ, следовательно, он не распределяется в жировой ткани, а значит, его можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением [33]. Примечательно, что лизиноприл усиливает антиоксидантную защиту организма и благодаря этому способен ослаблять повреждение почек, реализуемое за счет окислительного стресса при АГ. Применение лизиноприла повышает антиоксидантные факторы защиты кардиомиоцитов (каталазы, супероксиддисмутазы-2 и тиоредоксина) и снижает активность профибротических факторов (остеопонтина и галектина-3), что может способствовать лечению и профилактике ИБС [38].

Механизм антигипертензивного действия тиазидоподобного диуретика индапамида включает как воздействие на дистальные извитые каналцы нефронов, что приводит к нарушению реабсорбции Na^+ и Cl^- , увеличению поступления Na^+ в собирательные трубочки, следствием чего является уменьшение объема циркулирующей крови, так и снижение периферического сосудистого сопротивления [39].

Достоверно известно, что индапамид пролонгированного действия эффективно снижает уровень систолического и диастолического АД, не только не уступая, но и превосходя эффективность представителей других классов, в т.ч. ТД — гидрохлортиазида и иАПФ — эналаприла [40]. Помимо снижения АД индапамид пролонгированного действия обладает органопротективным действием в отношении развития ГЛЖ и нефропатии, а также имеет благоприятный метаболический профиль [41].

Отсутствие существенного влияния индапамида на метаболизм при длительном применении выгодно отличает этот препарат от ТД. Он не оказывает отрицательного влияния на обмен глюкозы, уровень липидов и мочевой кислоты в сыворотке крови [42].

В работе Wang S, et al. высказано предположение о молекулярных механизмах нефропротективного и вазопротективного действия индапамида пролонгированного действия [43]. В исследование были включены 140 пациентов с неконтролируемой АГ на фоне монотерапии лозартаном, которым был добавлен гидрохлортиазид или индапамид пролонгированного действия. Через 24 нед. лечения проведено сопоставление уровня мочевого нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (NGAL) в моче, являющегося индикатором повреждения почечных канальцев и почечного резистивного индекса, измеренного ультразвуковым методом. Авторами было показано более выраженное снижение уровня NGAL и почечного резистивного индекса в группе, получавшей индапамид пролонгированного действия [43]. Нефропротективные свойства индапамида пролонгированного действия продемонстрированы у больных сахарным диабетом 2 типа и АГ с персистирующей альбуминурией (20-200 мкг/мин). Применение индапамида пролонгированного действия приводило не только к более существенному по сравнению с эналаприлом снижению уровня систолического и среднего АД, но и сопоставимому с иАПФ уменьшению соотношения альбумин/креатинин в моче на 35 и 39%, соответственно [44].

Высокая антигипертензивная эффективность индапамида пролонгированного действия сопровождается выраженной церебропротекцией, что продемонстрировано результатами крупномасштабного исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в котором приняли участие 3845 больных. У больных АГ старше 80 лет, наблюдавшихся на протяжении двух лет, терапия, базирующаяся на индапамиде пролонгированного действия, привела к снижению уровня АД и частоты развития острого нарушения мозгового кровообращения на 30%, фатального инсульта на 39%, сердечно-сосудистой смерти на 23%, смерти от всех причин на 21% и риска развития хронической сердечной недостаточности на 64% [45].

Положительное влияние индапамида пролонгированного действия на показатели общей и сердечно-сосудистой смертности подтверждена результатами метаанализа, объединившего результаты 4-х крупных международных исследований: PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, 2841 пациент, 2 года наблюдения), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study, 1770 пациентов, 4 года), HYVET (1933 пациента,

2 года) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation, 5569 пациентов, 4 года). Результаты анализа доказывают значительную органопротективную способность индапамида, что проявляется в снижении риска смерти от всех причин на 15%, снижение смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 21% и снижение риска фатального инсульта на 37% в относительно различных популяциях пациентов [46].

Еще один компонент препарата Эквапресс — амлодипин — дигидропиридиновый блокатор медленных кальциевых каналов 3-го поколения, обладающий липофильными свойствами. Амлодипин — один из наиболее изученных АГП с широчайшей доказательной базой. Препарат обладает антиатеросклеротическим действием за счет уменьшения окислительных процессов и образования свободных радикалов, а также улучшения эндотелиальной функции, и ренопротективными качествами [29].

ФК амлодипина с различными иАПФ демонстрирует хорошую эффективность и безопасность с синергичным органопротективным эффектом, приводит к снижению сердечно-сосудистого риска, в частности уменьшая вероятность развития инфаркта миокарда на 21,2% [24]. Результаты крупнейшего исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), включившем 19257 пациентов с неконтролируемой АГ, показали значительное преимущество комбинации амлодипин+периндоприл по сравнению с терапией атенололом+диуретиком бендрофлуметиазидом. В качестве целевого был принят уровень АД <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов или <130/80 мм рт.ст. у больных с сахарным диабетом. Контроль уровня АД был лучше на фоне комбинации амлодипин+периндоприл, а протективные свойства этой ФК в отношении основных сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин оказались настолько очевидными, что исследование было досрочно прекращено через 5,5 лет. В группе амлодипин+периндоприл была зарегистрирована достоверно более низкая по срав-

нению с группой сравнения частота развития нефатального инфаркта миокарда и фатальных проявлений ИБС на 13%, сердечно-сосудистой смерти на 24%, фатальных и нефатальных инсультов — на 23%, смерти от всех причин на 11%, новых случаев сахарного диабета на 30%, проявлений клинических симптомов периферического атеросклероза на 35% [47].

Опыт применения ФК амлодипин/индапамид/лизиноприл представлен в публикации Недога С. В. и др. [48]. Показано, что переход с тройной свободной на ФК приводит к достоверному снижению среднесуточного систолического и диастолического АД (на 16,77 и 23,5%, соответственно) через 12 нед. лечения. Помимо этого, к концу периода наблюдения выявлено снижение скорости пульсовой волны на 19,7%, индекса аугментации на 14,81%, центрального АД на 11,9%, а также уровня высокочувствительного С-реактивного белка на 13% и уровня мочевой кислоты на 9%, что подтверждает не только вазопротективные свойства препарата, но и его благоприятный метаболический профиль.

Заключение

Неконтролируемая АГ является значительной и пока не полностью преодолимой проблемой здравоохранения. Существенная ее причина кроется в низкой приверженности к терапии, повышения которой возможно достичь при условии качественного взаимодействия врача с пациентом и следования современным рекомендациям по ведению АГ. Одним из самых доступных и эффективных путей преодоления этих проблем является назначение современных ФК АГП с удобным режимом дозирования, что способствует повышению приверженности, и, соответственно, эффективности лечения, и влечет за собой улучшение прогноза и качества жизни пациента.

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

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
2. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By The Data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics — 2023 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147:e93-e621. doi:10.1161/CIR.0000000000001123.
4. Weldegiorgis M, Woodward M. The impact of hypertension on chronic kidney disease and end-stage renal disease is greater in men than women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2020;21:506. doi:10.1186/s12882-020-02151-7.
5. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019:

- A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;99:47-56. doi:10.1016/j.ijid.2020.07.029.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(12):2284-309. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Burnier M, Egan BM. Adherence in Hypertension. *Circ Res.* 2019;124(7):1124-40. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313220.
9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641.
10. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, et al. The Vascular Wall State and Microcirculation Parameters in Patients with Controlled and Uncontrolled Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(4):495-501. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У. и др. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):495-501. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-495-501.
11. Podzolkov VI, Bragina AE, Natkina DU, et al. Vascular markers of cognitive dysfunction in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Sechenov Medical Journal.* 2020;11(3):26-36. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Наткина Д.У. и др. Сосудистые маркеры когнитивной дисфункции у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Сеченовский вестник.* 2020;11(3):26-36. doi:10.47093/2218-7332.2020.11.3.26-36.
12. World Health Organization. Adherence to Long Term Therapies: Evidence for Action; Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN: 9241545992.
13. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, et al. What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(4):53-60. (In Russ.) Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А. и др. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2018;17(4):53-60. doi:10.15829/1728-8800-2018-4-53-60.
14. Lee EKP, Poon P, Yip BHK, et al. Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17):e026582. doi:10.1161/JAHA.122.026582.
15. Aitini E, Martignoni G, Labianca R, et al. Communication Models for Doctor-Patient Relationships. *J Canc Educ.* 2014;29:211-2. doi:10.1007/s13187-014-0616-z.
16. Mallia P. The Nature of the Doctor-Patient Relationship. *Health Care Principles Through the Phenomenology of Relationships with Patients.* Springer. 2013. ISBN 978-94-007-4938-2. doi:10.1007/978-94-007-4939-9.
17. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, et al. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol.* 2017;8:100. doi:10.3389/fphar.2017.00100.
18. Dalal JJ, Kerkar P, Guha S, et al. Therapeutic adherence in hypertension: Current evidence and expert opinion from India. *Indian Heart J.* 2021;73(6):667-73. doi:10.1016/j.ihj.2021.09.003.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
20. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchiy KK. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(4):568-77. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2019;15(4):568-77. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577.
21. Parati G, Lombardi C, Pengo M, et al. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control. *Intern J Cardiol.* 2021;331:262-9. doi:10.1016/j.ijcard.2021.01.070.
22. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension.* 2017;70(5):1042-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09631.
23. Hagendorff A, Freytag S, Müller A, et al. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy — an observational study. *Adv Ther.* 2013;30(4):406-19. doi:10.1007/s12325-013-0018-3.
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417-28. doi:10.1056/NEJMoa0806182.
25. Parati G, Kjeldsen S, Coca A, et al. Adherence to Single-Pill Versus Free-Equivalent Combination Therapy in Hypertension. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension.* 2021;77(2):692-705. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15781.
26. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA.* 2013;310(7):699-705. doi:10.1001/jama.2013.108769.
27. Kizilirmak P, Berktaş M, Uresin Y, et al. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(3):193-200. doi:10.1111/jch.12040.
28. Semple PF, Cumming AM, Meredith PA, et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1987;1(1):45-50. doi:10.1007/BF02125832.
29. Fares H, DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, et al. Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open Heart.* 2016;3:e000473. doi:10.1136/openhrt-2016-000473.
30. Ferrario CM. Cardiac remodelling and RAS inhibition. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(3):162-71. doi:10.1177/1753944716642677.
31. Lancaster SG, Todd PA. Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drugs.* 1988;35(6):646-69. doi:10.2165/00003495-198835060-00003.
32. Langtry HD, Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. *Drugs Aging.* 1997;10(2):131-66. doi:10.2165/00002512-199710020-00006.

33. Podzolkov VI, Tarzimanova AI. Lisinopril in the Treatment of Arterial Hypertension. *Kardiologiiia*. 2017;57(9):77-82. (In Russ.) Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Лизиноприл в лечении больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(9):77-82. doi:10.18087/cardio.2017.9.10031.
34. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997; 95(6):1464-70. doi:10.1161/01.cir.95.6.1464.
35. Shimamoto H, Shimamoto Y. Lisinopril reverses left ventricular hypertrophy through improved aortic compliance. *Hypertension*. 1996;28(3):457-63. doi:10.1161/01.hyp.28.3.457.
36. Hernández D, Lacalzada J, Salido E, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int*. 2000;58(2):889-97. doi:10.1046/j.1523-1755.2000.00239.x.
37. Poulsen PL, Ebbelhøj E, Mogensen CE. Lisinopril reduces albuminuria during exercise in low grade microalbuminuric Type 1 diabetic patients: a double blind randomized study. *J Intern Med*. 2001;249:433-40. doi:10.1046/j.1365-2796.2001.00821.x.
38. Scisciola L, Fontanella RA, Surina, et al. Potential Role of Lisinopril in Reducing Atherosclerotic Risk: Evidence of an Antioxidant Effect in Human Cardiomyocytes Cell Line. *Front. Pharmacol*. 2022;13:868365. doi:10.3389/fphar.2022.868365.
39. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: A Review and Update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(1):5-13. doi:10.1177/1074248413497257.
40. London G. Efficacy of indapamide 1.5 mg, sustained release, in the lowering of systolic blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2004;18(2):9-14. doi:10.1038/sj.jhh.1001799.
41. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(6):637-45. doi:10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x.
42. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24(15):1155-65. doi:10.2165/00002018-200124150-00006.
43. Wang S, Li J, Zhou X, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):848-54. doi:10.1038/jhh.2017.51.
44. Marre M, Puig JG, 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(8):1613-22. doi:10.1097/01.hjh.0000133733.32125.09.
45. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. 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.
46. Chalmers J, Mourad JJ, De Champvallins M, et al. Benefit of indapamide-based treatment on mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37:e57. doi:10.1097/01.hjh.0000570928.33807.a8.
47. Meurin P. The ASCOT trial: clarifying the role of ACE inhibition in the reduction of cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6(5):327-34. doi:10.2165/00129784-200606050-00005.
48. Nedogoda SV, Sanina TN, Tsoma VV, et al. Optimal Organ Protection and Blood Pressure Control with the Single Pill Combination Lisinopril, Amlodipine and Indapamide in Arterial Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(6):931-7. (In Russ.) Недогода С.В., Санина Т.Н., Цома В.В. и др. Оптимизация контроля артериального давления и органопroteкции с помощью фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):931-7. doi:10.20996/1819-6446-2020-11-03.