

Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии

Т.В.Адашева[✉], В.С.Задонченко, И.В.Федорова, Н.Б.Шахрай

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
[✉]adashtv@mail.ru

В обзорной статье представлен анализ основных причин резистентности к антигипертензивной терапии и неконтролируемой артериальной гипертензии. Обсуждается тактика подбора комбинированной антигипертензивной терапии. Рассматриваются преимущества 3-компонентной комбинированной терапии, включающей антагонист кальция амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид. Приводится анализ исследований, показывающих эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, периндоприл, амлодипин, индапамид.

Для цитирования: Адашева Т.В., Задонченко В.С., Федорова И.В., Шахрай Н.Б. Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 20–25.

Review

Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management

T.V.Adasheva[✉], V.S.Zadionchenko, I.V.Fedorova, N.B.Shakhrai

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1
[✉]adashtv@mail.ru

Abstract

In a review article presents an analysis of the main causes of resistance to antihypertensive treatment and uncontrolled arterial hypertension. The article deals with the discussion of the selection of combined antihypertensive treatment. The authors have shown the benefits of 3-component combined therapy consisting of calcium antagonist – amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitor – perindopril and thiazide-like diuretic – indapamide. The analysis of the study demonstrates the efficacy and safety of fixed dose combination of perindopril/indapamide/amlodipine.

Key words: resistant arterial hypertension, fixed dose combination, perindopril, amlodipine, indapamide.

For citation: Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Fedorova I.V., Shakhrai N.B. Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 20–25.

Несмотря на совершенствование подходов к диагностике, ведению артериальной гипертензии (АГ), постоянную коррекцию тактики назначения антигипертензивной терапии (АГТ), проблема контроля артериального давления (АД) в популяции больных АГ не теряет своей актуальности [1–3]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность АГ в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40%. Доля пациентов с целевыми цифрами АД – 27–30% и 14–18% среди женщин и мужчин соответственно [4, 5]. В проспективном эпидемиологическом исследовании (The Prospective Urban Rural Epidemiologic – PURE study, 2012), в котором изучались распространенность, осведомленность и контроль АГ в широкой популяции пациентов в разных странах, также приводятся низкие данные по контролю АГ среди леченых больных – 32,5%. Среди факторов, влияющих на этот показатель, ведущими являются экономический статус страны, место проживания (деревня, город), образование пациентов [6].

Резистентная АГ: определение, классификация

Что мы понимаем под терминами «резистентная» и «неконтролируемая» АГ? В соответствии с современными представлениями в случае недостаточного контроля АГ у каждого конкретного пациента врач должен выполнить определенный алгоритм диагностического поиска, подтвердить истинную резистентность АГ. Пациента с недостижимым целевым уровнем АД на первых этапах анализа

следует относить к категории неконтролируемой АГ, активно выявлять причины недостижения целевых цифр АД и грамотно регулировать назначенную АГТ.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 г., «АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами (АГП) разных классов в адекватных дозах (за исключением антагониста минералокортикоидных рецепторов) не позволяет снизить систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) до менее 140 и менее 90 мм рт. ст.» [1]. По данным разных авторов, в зависимости от исследуемой популяции, объема проведенного обследования распространенность резистентной АГ значительно варьируется от 5% до 30%, составляя в среднем 10%. Наиболее подробной и удобной с клинической точки зрения является довольно старая классификация резистентной АГ E.Frohlich 1988 г. [7]. Используя эту классификацию, а также текущие национальные и международные рекомендации, попробуем проанализировать алгоритм действия интерниста в клинической ситуации «неконтролируемая АГ».

«Резистентный пациент» (E.Frohlich, 1988)

А. Низкая приверженность к терапии:

1. Образ жизни:

- употребление соли, алкоголя, неспособность снизить массу тела.

2. Лекарственная терапия:

- отказ от приема назначенных препаратов;

- изменение дозировок;
- развитие побочных эффектов.

В. Прекращение терапии.

С. Отказ от дальнейшего наблюдения.

«Резистентный врач»

А. Неадекватное информирование пациента.

В. Неправильный терапевтический режим.

С. Неадекватная оценка потребления натрия (соли).

Д. Неспособность оценить лекарственные взаимодействия.

Е. Неправильный клинический диагноз.

«Резистентная АГ»

А. Псевдорезистентность:

1. «Офисная» гипертензия (гипертензия «белого халата»).

2. Псевдогипертензия.

В. Псевдотолерантность (перегрузка жидкостью и натрием).

С. Истинно резистентная АГ.

«Резистентный пациент»

Недостаточная приверженность пациента терапии, неспособность модифицировать образ жизни являются одними из самых распространенных причин неконтролируемой АГ в популяции. Около 40% пациентов с АГ в течение 1-го года самостоятельно прекращают назначенное лечение [8]. До 50% причин неконтролируемой АГ – сфера ответственности пациента [7]. Основными механизмами повышения ответственности пациента и преодоления некомплаентности традиционно считаются:

- Образование пациента (осознание целей и пользы терапии).
- Увеличение частоты визитов к врачу.
- Самоконтроль АД.
- Минимизация побочных эффектов препаратов.
- Удобный режим приема – 1 раз в день.
- Уменьшение стоимости терапии.

Последние три позиции являются наиболее эффективными и связаны с применением фиксированных комбинаций АГП.

«Резистентный врач»

В реальной клинической практике мы часто встречаемся с пациентами, которые уже получают 2- и 3-компонентную антигипертензивную схему, однако цифры АД далеки от целевых.

Проблема **терапевтической инертности** очень остро стоит в современной гипертензиологии. Несмотря на разработку достаточно четких алгоритмов по ведению АГ в современных рекомендациях, до 50% врачей при нецелевом уровне АД не предпринимают никаких попыток модификации схемы терапии. Исследование больных с резистентной АГ показало, что среди причин резистентности, связанной с неадекватной лекарственной терапией, на первом месте (58%) был неоптимальный режим лечения, а лекарственная непереносимость или неэффективность препаратов вместе составили лишь 6% [9]. Исходя из этого, упрощение схем терапии и тактики смены неэффективных препаратов поможет в том числе в преодолении терапевтической инертности.

Известно, что одной из частых причин резистентности АГ является объемная перегрузка в связи с избыточным употреблением натрия. Эффекты избыточного употребления соли: **прямые эффекты** (объемозависимые механизмы, повышение чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам, повышение симпатической активности), **опосредованное воздействие** (нивелирование АД-снижающих эффектов АГП). Поэтому включение в схему

терапии пациентов с неконтролируемой АГ диуретиков и регулирование их доз являются обязательными в тактике ведения пациентов.

Несколько слов в пользу комбинированной АГТ

При наличии неконтролируемой АГ, если пациент уже находится на комбинированной 2-компонентной схеме, в соответствии с текущими рекомендациями возможны следующие сценарии:

- добавление 3-го препарата к двойной фиксированной или свободной комбинации (от 2 до 5 таблеток в сутки);
- увеличение дозы используемых препаратов до максимальной (риск побочных эффектов);
- смена неэффективной двойной комбинации на другую (будет ли новая 2-компонентная схема эффективной?);
- использование тройной фиксированной комбинации (Трипликсам, «Лаборатории Сервье», Франция).

Последнее представляется предпочтительнее из-за снижения количества принимаемых таблеток, так как использование свободных комбинаций в условиях наращивания интенсивности терапии сопровождается значительным снижением комплаенса, особенно в молодой активной группе пациентов. Известно, что при переходе с однократного на четырехкратный прием лекарственных препаратов приверженность терапии падает с 80 до 50% [10].

Ранний переход к комбинированной АГТ постулирован во всех современных рекомендациях по ведению АГ и не требует дополнительных комментариев. Необходимо обсудить патофизиологическую оправданность раннего назначения комбинированной терапии АГ. Не вызывает сомнений разнообразие патогенетических путей формирования АГ (объемозависимые механизмы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, вазоконстрикция). С этой точки зрения фиксированная комбинация – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + тиазидный диуретик (ТД) + антагонист кальция (АК) – представляется наиболее целесообразной и патогенетически оправданной.

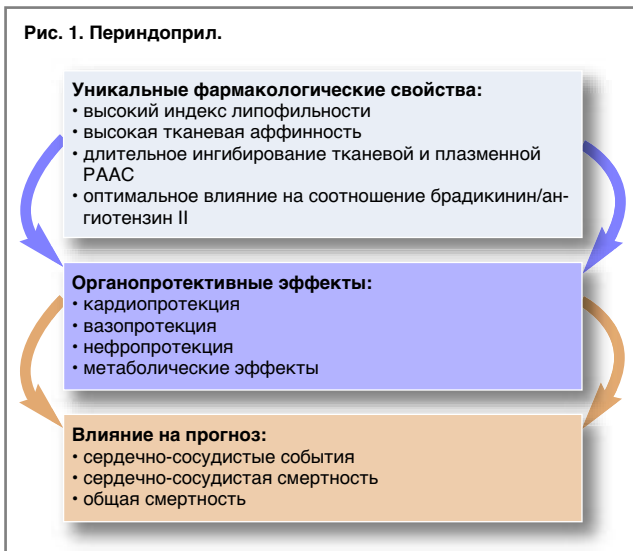
Среди преимуществ комбинированной АГТ традиционно отмечают:

- воздействие на разные патогенетические звенья АГ – потенцирование антигипертензивного эффекта и нивелирование эффекта «ускользания»;
- нейтрализация побочных эффектов препаратов;
- достижение эффективной органопroteкции;
- увеличение приверженности терапии;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

По общемировой статистике, 7 из 10 пациентов с АГ принимают комбинированную терапию, а каждый третий пациент с АГ находится на 3-компонентной схеме [11]. В метаанализе A.Gupta и соавт. 2010 г. (32 331 пациент с АГ) было показано повышение приверженности на 29% и увеличение эффективности АГТ на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% при применении фиксированных комбинаций [12]. В настоящее время в качестве рекомендации обсуждается возможность одномоментного перехода с неэффективной на другую комбинацию, резкой смены ранее неоптимальной терапии без бесконечного наращивания доз и количества препаратов в первоначальной схеме терапии.

Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл

В настоящее время в арсенале практикующего врача представлено ограниченное количество 3-компонентных фиксированных комбинаций АГП. Поэтому определенный интерес представляет появление нового комбинированного препарата Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл). Широкая линейка доз этой фиксированной комбинации позволяет индивидуализировать терапию АГ



(амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5; 10/1,25/5; 5/2,5/10; 10/2,5/10 мг в 1 таблетке). Для грамотного подбора терапии врачу необходимо на первом этапе определиться с дозой периндоприла и индапамида (средняя доза 5/1,25 мг или полная доза 10/2,5 мг), а затем подобрать дозу амлодипина (5 или 10 мг).

Комбинированная терапия АГ – кумуляция эффектов или синергическое взаимодействие? В идеальном комбинированном АПГ происходит не кумуляция (сложение) эффектов его компонентов, а синергическое взаимодействие с взаимным усилением позитивных эффектов и нивелированием негативных реакций. Таким препаратом является Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл).

Периндоприл: уникальные фармакологические и клинические эффекты

Периндоприл является жирорастворимым ИАПФ с высоким индексом липофильности. Он обладает наиболее высокой тканевой специфичностью среди ИАПФ. Уникальность молекулы периндоприла состоит в способности эффективно блокировать АПФ тканей и сохранять данный эффект в течение наиболее оптимального для терапии АГ промежутка времени (24 ч) [13]. Именно тканевые и внутриклеточные эффекты препарата обеспечивают контроль медленных процессов – ремоделирование, гипертрофия, фибрирование и т.д. А успешная и длительная блокада тканевых и внутриклеточных РААС обеспечивает органопротективные свойства препарата и, в конечном счете, влияние на прогноз (рис. 1, 2).



Периндоприл обладает преимуществом по влиянию на соотношение брадикинин/ангиотензин II в сравнении с другими ИАПФ. И если ранее с накоплением брадикинина связывали в основном побочные эффекты ИАПФ (развитие брадикининового кашля), то в настоящее время с увеличением продукции этой молекулы ассоциируют вазопротективные, эндотелийрегулирующие, антиоксидантные, антипролиферативные, антисклеротические, кардиопротективные свойства ИАПФ, а также антиапоптотические свойства и способность модулировать функцию стволовых клеток в условиях клеточного повреждения [14–16].

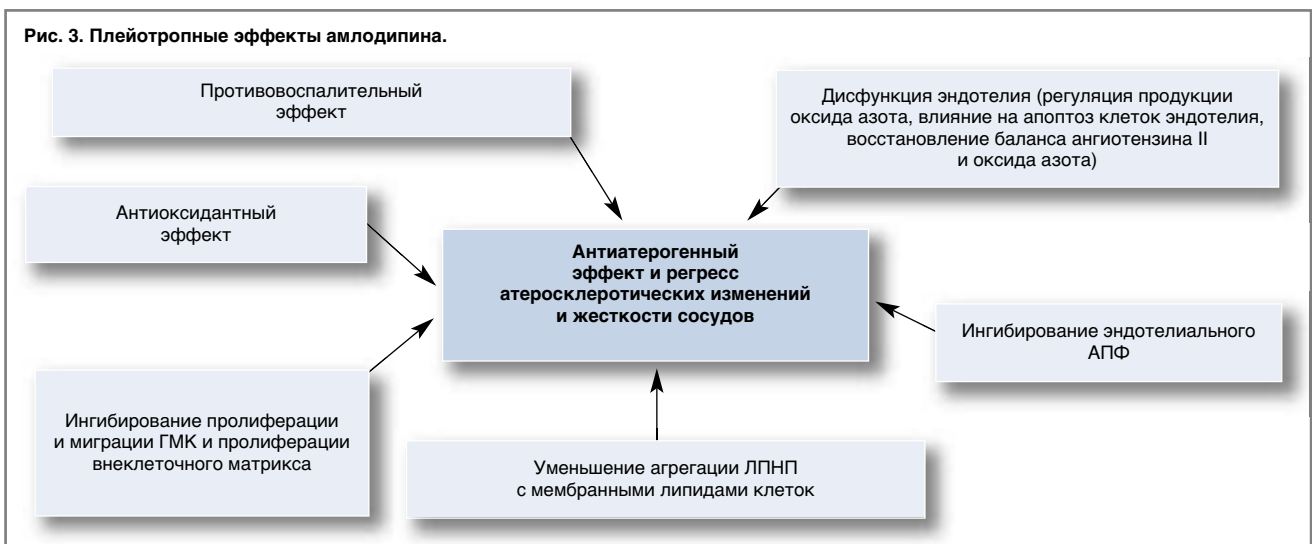
Индапамид

Как известно, индапамид является тиазидоподобным диуретиком с высоким индексом липофильности и тканевого распределения с максимальным количеством плейотропных эффектов в сравнении с другими представителями этого класса (антиоксидантный, эндотелийрегулирующий эффект), органопротективными свойствами и хорошим доказательным портфолио (влияние на сердечно-сосудистые осложнения и прогноз) [17–20] (рис. 3).

Амлодипин

Уникальными фармакологическими свойствами амлодипина являются:

- Высокая липофильность.
- Высокий коэффициент вазоселективности.
- Незначительная нейрогуморальная активация из-за медленного наступления эффекта (нет влияния на частоту сердечных сокращений).
- Высокая биодоступность (65%).



- Медленное достижение пика концентрации (6–12 ч).
- Максимальный период полувыведения (40 ч).

Плейотропные эффекты амлодипина представлены на рис. 4. Доказан антиатерогенный эффект препарата, в основе которого – влияние на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток. Антиатерогенное и антигипертензивное действие препарата связано прежде всего с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток и длительно взаимодействовать с кальциевыми каналами. Высокая концентрация амлодипина уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с мембранными липидами клеток, что ведет к уменьшению повреждения клеток, дисфункции эндотелия и воспаления, связанных с атеросклерозом (см. рис. 4) [21–23].

Таким образом, можно говорить о синергическом (мультипликативном) не только антигипертензивном, но и патофизиологическом взаимодействии периндоприла, индапамида и амлодипина (рис. 5). Широкий спектр доказанных эффектов, а также влияние на сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистую и общую смертность позволяет отнести эти препараты к лучшим в своих классах.

Препараты периндоприл, индапамид, амлодипин были хорошо изучены в многочисленных исследованиях, в которых были подтверждены:

- антигипертензивная эффективность;
- органопротекция;
- влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 6).

В Британских рекомендациях по АГ (BHS/NICE 2011, обновление 2016) комбинация ИАПФ/АК/диуретик находится на третьей ступени АГТ и назначается при неэффективности 2-компонентной схемы. Если эта 3-компонентная схема в полных дозах оказывается неэффективной, то АГ признается резистентной и далее терапия оптимизируется путем добавления антагонистов минералокортикоидных рецепторов, α -, β -адреноблокаторов на фоне поиска конкурирующих причин резистентности (рис. 7) [24].

Клинические исследования фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл (Трипликсам)

В настоящее время уже проведены исследования, позволяющие судить об эффективности и преимуществах данной фиксированной комбинации.

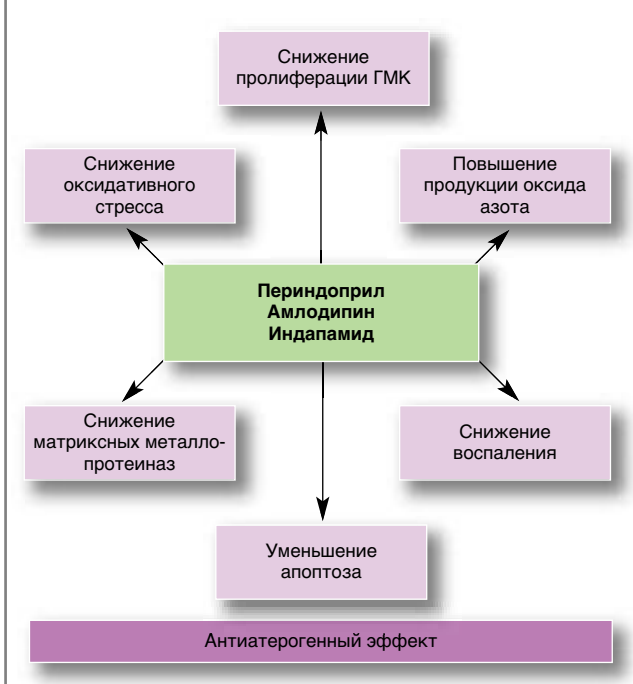
Для оценки антигипертензивной эффективности тройной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин) было проведено исследование PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in High Risk Hypertensive Patients), открытое обсервационное многоцентровое исследование, в котором была изучена эффективность комбинации амлодипин/периндоприл/индапамид для лечения АГ у пациентов высокого риска. Целью исследования была оценка эффективности лечения тройной комбинацией АГП для достижения целевого АД у пациентов с неконтролируемой АГ.

В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого риска с неконтролируемым АД на фоне терапии. Продолжительность исследования составила 4 мес. Среднее исходное офисное АД составило $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ мм рт. ст. Основное число больных до включения в исследование принимали 2 АГП и более (75,1%). Через 4 мес терапии среднее офисное АД снизилось на $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При анализе данных в зависимости от предыдущего лечения показано, что целевые уровни АД были достигнуты у 91% пациентов, ранее получавших

Рис. 4. Плейотропные эффекты индапамида.

- Прямой вазодилатирующий эффект:**
- уменьшает внутриклеточное содержание кальция
- Улучшение эндотелиальной функции:**
- увеличивает синтез простагландина E₂ и простациклина
- Уменьшение патологического ремоделирования сосудов:**
- снижает пролиферацию
 - подавляет прохождение ГМК клеточного цикла
- Антиоксидантные свойства:**
- уменьшение продукции свободных радикалов
- Антиатеросклеротическое действие**

Рис. 5. Синергизм периндоприл + индапамид + амлодипин.



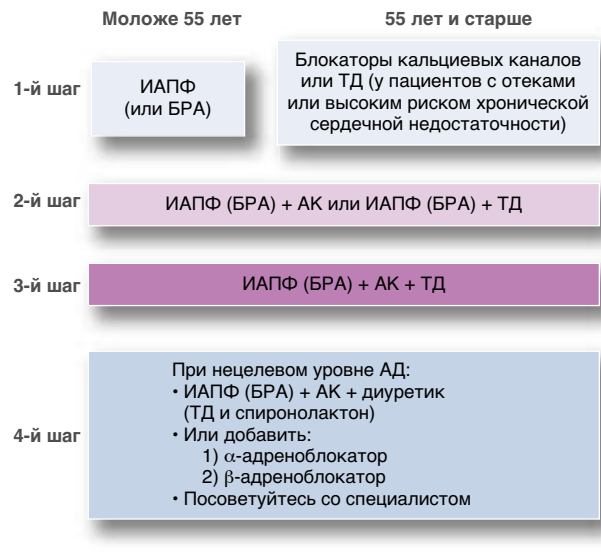
ИАПФ и гидрохлортиазид, и 81% пациентов, ранее получавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и гидрохлортиазид. В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД, среднесуточное АД на протяжении 4 мес лечения снизилось с 147,4±13,8/82,1±11,9 до 122,6±9,1/72,8±7,4 мм рт. ст. ($p<0,0001$). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев. Нежелательные явления регистрировались редко: отек лодыжек (0,2%), артериальная гипотензия (0,1%), кашель (0,08%) и головокружение (0,08%) [25].

Антигипертензивная эффективность данной тройной комбинации была также подтверждена в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании PAINТ (Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Nonintervention Trial). В исследовании были включены 6088 пациентов (средний возраст 62,8±11,3 года; 55% – мужчины) с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей АГТ, длительность терапии составила 4 мес. Кроме того, в ходе исследования оценивалось влияние терапии на метаболические показатели. Через 4 мес лечения среднее офисное АД снизилось на 26,7±13,3/12,9±9,4 мм рт. ст. ($p<0,001$). Амбулаторное мониторирование АД было выполнено у 62 больных. В этой подгруппе больных статистически значимо снижался уровень как САД (с 138,7±12,5 до 125,5±12,8 мм рт. ст.), так и

Рис. 6. Доказательная база.

Амлодипин	Периндоприл	Индапамид
<ul style="list-style-type: none"> • VALUE • CAMELOT • ALLHAT • ACCOMPLISH • ASCOT • PREVENT • TOMSH 	<ul style="list-style-type: none"> • EUROPA • PROGRESS • ADVANCE 	<ul style="list-style-type: none"> • HYVET • PATS • PROGRESS • ADVANCE

Рис. 7. Национальные Британские рекомендации (BHS/NICE 2011).



ДАД (с 77,5±11,4 до 70,4±8,7 мм рт. ст.); $p<0,0001$ для обоих показателей. Целевой уровень САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД был достигнут более чем у 70% пациентов. Были подтверждены положительные изменения метаболических показателей на фоне 3-компонентной терапии: общий холестерин снизился с 5,8±1,1 до 5,2±0,9 ммоль/л, холестерин ЛПНП – с 3,3±1,1 до 2,9±0,9 ммоль/л, триглицериды – с 2,1±1,1 до 1,9±1,5 ммоль/л и глюкоза – с 6,3±1,7 до 5,9±1,4 ммоль/л ($p<0,0001$ для всех показателей). Следует отметить отличную переносимость препарата у подавляющего большинства пациентов: частота нежелательных явлений составила менее 0,1% (головная боль и приливы) и 0,6% (отеки лодыжек) [26].

В открытом многоцентровом несравнительном наблюдательном исследовании ТРИУМФ также было показано, что переход на оригинальную тройную фиксированную комбинацию АГП (амлодипин/периндоприл/индапамид) значительно повышает эффективность АГТ и позволяет достичь контроля АД у 94% больных АГ через 2 мес терапии в группе пациентов с предшествующей неэффективной 2- и 3-компонентной комбинированной терапией. Эффективность не зависела от ранее проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска и ассоциированных клинических состояний. Наблюдался постепенный плавный эффект со снижением АД до целевого уровня в зависимости от исходного уровня без эпизодов гипотонии [27].

Во всех описанных исследованиях была продемонстрирована тактика одномоментной смены неэффективной комбинированной терапии на фиксированную комбинацию амлодипин/периндоприл/индапамид, что значительно упрощает схему лечения (отсутствие периода титрации доз, постепенной смены препаратов в комбинации, добавление третьего препарата) и позволяет достичь целевого АД в среднем через месяц терапии у 72–94% пациентов, значительно улучшает эффективность и переносимость назначенной терапии. Полученные эффекты позволяют

прогнозировать благоприятное влияние терапии препаратом Трипликсам на сердечно-сосудистые события и выживаемость в долгосрочной перспективе.

Заключение

В настоящее время не существует четких алгоритмизированных подходов к подбору многокомпонентных схем АГТ при резистентной АГ. Первостепенное значение в этой ситуации имеют опыт врача, владение искусством комбинирования препаратов из основных и вспомогательных классов, индивидуализация терапии в соответствии с клиническим портретом пациента. Наиболее рациональной с этой точки зрения является комбинация блокатора ИАПФ, блокатора кальциевых каналов и ТД. Применение 3-компонентных фиксированных комбинаций в лечении АГ – один из основных подходов к усовершенствованию терапии АГ и ведению неконтролируемой АГ. Появление на фармацевтическом рынке препарата Трипликсам с широкой и гибкой линейкой дозировок позволит усовершенствовать и упростить АГТ в популяции больных с неэффективной комбинированной терапией и улучшить приверженность лечению у пациентов.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. et al. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. et al. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
- Frohlich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 1167–70.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC et al. Pattern of persistence with antihypertensive medication in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093–100.
- Garg JP, Elliot WJ, Folker A et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
- Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 336–44.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents, a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
- Johnston CI, Fabris B, Yamada T. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertension Suppl* 1989; 7 (5): S11–7.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
- Cecconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction: results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
- Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression [from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study]. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
- Pruss T, Wolf PS. Preclinical studies of indapamide, a new 2methylindoline antihypertensive diuretic. *Am Heart J* 1983; 106 (1, Pt 2): 208–11.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
- 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: 1613–22.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Петров Е.А. Влияние индапамида на уровень радикалов кислорода, продуцируемых фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4: 43–7. / Astashkin E.I., Glezer M.G., Petrov E.A. Vlianie indapamida na uroven' radikalov kisloroda, produtsiruemykh fagotsitami krovi patsientov s serdechnoi nedostatochnost'iu. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 4: 43–7. [in Russian]
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mason RP, Rhodes DG, Herbette LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. *J Med Chem* 1991; 34 (3): 869–77.
- Phillips JE, Mason RP. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 2003; 168 (2): 239–44.
- BHS-NICE. Guidelines. Clinical management of primary hypertension in adults 2011. Updated April 2016. <http://www.nice.org.uk>
- Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14 (2): 137–45.
- Páll D, Szántó, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 701–8.
- Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study M.I.Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. *Український кардіол. журн.* 2016; 4: 17–28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: adashtv@mail.ru

Задюченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Федорова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Шахрай Наталья Борисовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»