

Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям?

А.П. Переверзев^{✉1}, О.Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]acchirurg@mail.ru

Аннотация

Конец 2018 г. и начало 2019 г. ознаменованы 2 важными событиями в медицине, а именно выходом новых европейских и российских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии. Большинству пациентов уже на старте лечения рекомендованы фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. В настоящее время в Российской Федерации, несмотря на разнообразие фиксированных комбинаций лекарственных средств, имеются комбинации, которые эффективны, соответствуют последним рекомендациям, но в настоящий момент не представлены в виде фиксированных, например комбинация индапамида и блокатора рецептора ангиотензина II. Индапамид не только эффективно снижает артериальное давление, но также обладает целым рядом органопротективных свойств (церебро-, кардио- и нефропротективных). Результаты исследований PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study) и PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) с участием индапамида легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта, а исследование HYVET-COG (Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment) показало снижение риска деменции у пациентов, получавших лечение индапамидом, эти данные вместе с результатами других плацебо-контролируемых исследований вошли в упомянутый выше метаанализ, в группе антигипертензивной терапии отмечено статистически значимое снижение риска деменции по сравнению с плацебо. Для представителей класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II также характерны выраженный органопротективный эффект и большая доказательная база в отношении снижения риска коронарных и цереброваскулярных (инсульт, деменция) осложнений. Другой эффективной свободной комбинацией лекарственных средств, которая не зарегистрирована на рынке, является комбинация нитрендипина и индапамида, которая может быть эффективно использована не только для снижения артериального давления, но также для профилактики деменции, в том числе при болезни Альцгеймера. Таким образом, хотя в новых европейских и российских рекомендациях предпочтение отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, однако имеются клинические ситуации, где представляется целесообразным рассмотреть возможность назначения свободных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, индапамид, пожилой и старческий возраст, инсульт, когнитивные нарушения, деменция.

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Рекомендации по артериальной гипертензии 2018 и 2019 годов: остается ли место свободным комбинациям? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747

Review

2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations?

Anton P. Pereverzev^{✉1}, Olga D. Ostroumova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

[✉]acchirurg@mail.ru

Abstract

The end of 2018 and the beginning of 2019 were marked by 2 important events in medicine, namely the release of new European and Russian guidelines for the management of arterial hypertension. For most patients, fixed combinations of antihypertensive drugs are recommended as first step treatment. Today, in the Russian Federation, despite the variety of fixed drug combinations there are combinations that are effective, meet the latest recommendations, but are not currently presented in fixed form, for example, a combination of indapamide and angiotensin II receptor blocker. Indapamide not only effectively reduces blood pressure, but also has a number of organoprotective effects (cerebro-, cardio- and nephroprotective). The data of PROGRESS (Perindopril protection against Recurrent Stroke Study) and PATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) studies on indapamide provided the basis of American recommendations for the secondary prevention of stroke, and HYVET-COG (Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment) study showed a decrease in the risk for dementia in patients treated with indapamide. These data, along with the results of other placebo-controlled studies, were included in the meta-analysis mentioned above, a statistically significant decrease in a risk of dementia was noted in the “antihypertensive treatment” group compared to placebo. Angiotensin II receptor blockers also have marked organoprotective effect and a large evidence base on their ability to reduce the risk for coronary and cerebrovascular (stroke, dementia) complications. One more effective unfixed drug combination that is not registered on the market is a combination of nitrendipine and indapamide, which can be effectively used not only to lower blood pressure, but also to prevent dementia, including in Alzheimer's disease. Thus, although the new European and Russian guidelines give preference to fixed combinations of antihypertensive drugs, there are clinical situations where it seems appropriate to consider prescribing unfixed combinations of antihypertensive drugs.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, indapamide, elderly and senile age, stroke, cognitive impairment, dementia.

For citation: Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. 2018 and 2019 Guidelines for the management of arterial hypertension: is there a place for unfixed drug combinations? Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 118–127. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190747

Конец 2018 г. и начало 2019 г. ознаменованы 2 важными событиями в кардиологии, а именно выходом новых европейских (2018 г.) [1] и российских (2019 г.) [2] рекомендаций по лечению артериальной гипертензии (АГ). В отличие от предыдущей версии в новой редакции рекомендаций имеется ряд важных отличий, касающихся диагностики, стратификации риска и подходов к лечению АГ. Главным изменением новых рекомендаций принято считать алгоритм назначения медикаментозной антигипертензивной терапии (АГТ): в новых рекомендациях подав-

ляющему большинству пациентов уже на старте лечения отдается предпочтение назначению комбинированной АГТ с акцентом на фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). Кроме того, рекомендовано более широкое применение суточного мониторингирования артериального давления (АД) и метода самоконтроля АД пациентом с целью повышения точности диагностики АГ и мониторинга контроля АД на фоне АГТ. Важным нововведением также являются подходы к снижению АД у пациентов старших возрастных групп, заключающие-

Некоторые фармакодинамические эффекты индапамида и механизмы их возникновения [5–21] Some pharmacodynamic effects of indapamide and their mechanisms [5–21]	
Эффект	Механизм действия
Мочегонное действие	Ингибирование реабсорбции натрия в проксимальном сегменте дистальных почечных канальцев
Прямое сосудорасширяющее действие	Уменьшение количества внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов, стимуляция синтеза PGE ₂ и PGI ₂
Антигипертензивный эффект	Снижение АД за счет прямого сосудорасширяющего действия, повышения синтеза PGI ₂ . Исследования показали, что при суточной дозе индапамида 2,5 мг достигается максимальное антигипертензивное действие, при этом диуретический эффект еще клинически не проявляется
Непрямое антиагрегантное действие	Повышение синтеза PGI ₂ и торможение синтеза TxA ₂
Антиоксидантное действие	Защитное действие индапамида и особенно его метаболита в ответ на повреждение мембран свободными радикалами
Антипролиферативное действие	Ингибирует пролиферацию интимы сосудов, индуцированную фактором роста тромбоцитов, оказывает также косвенное антипролиферативное действие путем ингибирования агрегации тромбоцитов
Примечание. PGE ₂ – простагландин E ₂ , PGI ₂ – простациклин I ₂ (простагландин, обладающий вазодилатирующим антиагрегантным и антиоксидантным эффектами, а также способностью ингибировать пролиферацию сосудистой стенки), TxA ₂ – тромбоксан A ₂ .	

ся, во-первых, в снижении целевых значений АД для пациентов пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) по сравнению с предыдущей версией рекомендаций и, во-вторых, в акцентировании внимания на биологическом возрасте, а не хронологическом (паспортном) – учете наличия/отсутствия синдрома старческой астении, функциональном и когнитивном статусе пациентов и т.д.

Большинству больных АГ уже на старте лечения в качестве предпочтительной комбинации рекомендовано сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистом кальция (АК) и/или с тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (преимущественно в виде фиксированных комбинаций) с указанием на возможность применения β-адреноблокаторов (β-АБ) в определенных клинических ситуациях [1, 2].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано много фиксированных комбинаций лекарственных средств (ЛС), которые могут быть эффективно использованы в лечении АГ у различных групп пациентов, однако, как показывает практика, есть комбинации, которые эффективны, знакомы кардиологам, терапевтам и другим специалистам практического здравоохранения, но не представлены в виде фиксированных, например, комбинация диуретика индапамида, эталонного тиазидоподобного диуретика, с представителями класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА). Поэтому, несмотря на провозглашенную в рекомендациях «стратегию одной таблетки», т.е. преимущества фиксированных комбинаций перед свободными, в реальной практике достаточно часто возникает необходимость в назначении свободных комбинаций АГП. В свете изложенного необходимо рассмотреть преимущества тиазидоподобных диуретиков, в частности индапамида, в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и защите органов от поражения, обусловленного АГ или ассоциированного с данным заболеванием в плане переносимости АГТ, назначаемого как в монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в лечении АГ

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики используются в клинической практике с конца 1950-х годов. Данные препараты условно подразделяются на 2 поколения [3]:

- I поколение: гидрохлоротиазид, бендрофлуметиазид, политиазид, хлорталидон и др.;
- II поколение: индапамид, ксипамид, квиназолин и пр.

Диуретики, особенно тиазидоподобные, составляют основу лечения АГ. Так, индапамид относится к тиазидоподобным диуретикам II поколения. Данное ЛС является производным сульфонамидных диуретиков и оснащено дополнительным метилированным индоловым кольцом, ко-

торое придает ему уникальные свойства, отличающие его от тиазидных диуретиков [4]. Этот препарат обладает двойным механизмом действия: в экспериментальных исследованиях помимо мочегонного выявлены его прямое сосудорасширяющее действие, а также антиоксидантные, антиагрегантные, антипролиферативные эффекты (см. таблицу) [5–21], что определяет в конечном итоге его уникальные органопротективные свойства в отношении сердца, сосудов, почек, головного мозга.

Эффекты индапамида во многом дозозависимы. Так, в дозах до 2,5 мг/сут, рекомендованных для лечения АГ, индапамид действует в основном как артериальный вазодилатор. Суточный диурез при лечении индапамидом в дозе 2,5 мг/сут клинически значимо не изменяется, но увеличивается на 20% при назначении препарата в дозе 5 мг/сут [5–21]. Индапамид по праву может считаться лидером по эффективности снижения АД в своем классе. Так, в систематическом обзоре и метаанализе прямого сравнительного исследования, выполненного G. Roush и соавт., сравнивались антигипертензивные и метаболические эффекты гидрохлоротиазида, индапамида и хлорталидона. Для повышения объективности сравнения для каждого ЛС авторами выделены 3 группы доз: гидрохлоротиазид 12,5/25/50 мг; индапамид 1,25/2,5/5 мг; индапамид в пролонгированной лекарственной форме; хлорталидон 6,25/12,5/25 мг. Каждое исследование было распределено в отдельную группу в зависимости от дозировки ЛС: доза гидрохлоротиазида больше, чем индапамида или хлорталидона; доза индапамида больше, чем гидрохлоротиазида; доза хлорталидона больше, чем гидрохлоротиазида, и эквивалентные дозировки. В исследовании сравнивались следующие пары ЛС: гидрохлоротиазид и индапамид; гидрохлоротиазид и хлорталидон. Работы, сравнивавшие хлорталидон и индапамид, в обзор не вошли. Продemonстрировано, что общая антигипертензивная эффективность индапамида во всех дозировках была выше, чем у гидрохлоротиазида, что клинически проявлялось разницей в снижении систолического АД (САД) в среднем на 5,1 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ -8,7--1,6; $p=0,004$) [22].

Тиазидоподобный диуретик индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков при длительной терапии не оказывает отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен, не ухудшает почечной гемодинамики, почти не влияет на уровень мочевой кислоты. Все это делает его препаратом выбора у пациентов с нарушением углеводного, липидного и пуринового обменов (пациенты с ожирением, метаболическим синдромом, преддиабетом, сахарным диабетом – СД, атеросклерозом) [1, 2, 23–25]. Следует также отметить безопасность индапамида в аспекте риска развития электролитных нарушений,

которые часто возникают у пациентов с данными заболеваниями. Так, в контролируемых клинических исследованиях частота клинически значимых, тяжелых, требующих отмены индапамида гипокалиемий на фоне его длительного применения (10–24 мес) в дозе 2,5 мг/сут незначительна и составляет всего 0,6–1,2% [26].

Рассмотрим отдельные группы больных, у которых представляется целесообразным назначение свободных комбинаций, основанных на индапамиде.

Пациенты в возрасте 80 лет и старше

В настоящее время в мире отмечена тенденция к увеличению населения пожилого и старческого возраста. Так, по данным Росстата, в РФ проживают более 32 млн людей в возрасте от 60 лет и старше, из которых почти 14 млн – лица 70 лет и старше [27]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в период с 2015 по 2050 г., число людей данной возрастной группы удвоится [28, 29]. Все это требует не только организации особого медицинского подхода к ведению данной категории пациентов (ввиду полиморбидности, когнитивных нарушений и наличия гериатрических синдромов, например, синдрома старческой астении), но также диктует необходимость эффективной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в частности при наличии АГ, прежде всего инсульта в силу его высокой распространенности и медико-социальной значимости. Так, в Норвегии первый инсульт развивается в среднем в 75 лет у мужчин и в 78 лет у женщин [30]. В возрастной группе 75–84 лет у мужчин распространенность инсульта (на 100 тыс. населения) составляла 1796 в Норвегии и 1301 в Исландии, а у женщин она варьировала от 1250 в Дании до 1493 в Исландии. В группе 85 лет и старше распространенность инсульта составила 1697 в Исландии и 2234 в Норвегии для мужчин, а также 1628 в Дании и 1990 в Исландии для женщин [31]. В 2010 г. общее количество смертей, вызванных инсультом, в Норвегии составило 3180, при этом 2864 (90%) произошли у пациентов в возрасте 70 лет и старше [32]; 30-дневная смертность от всех причин для впервые случившегося инсульта составила 19%, в возрастной группе 75–84 лет – 22%, в возрастной группе 85 лет и старше – 25% [33]. Таким образом, у пожилых и очень пожилых пациентов инсульт занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности, что диктует необходимость разработки персонализированных подходов к его профилактике.

Единственным рандомизированным контролируемым исследованием, посвященным вопросам профилактики инсульта и других сердечно-сосудистых событий у очень пожилых пациентов (80 лет и старше), является двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), его целью было изучение эффективности АГТ, основанной на индапамиде, на риск развития инсульта и других ССО у больных АГ в возрасте старше 80 лет (всего в исследовании приняли участие 3729 пациентов). В ходе исследования в группе больных, принимавших индапамид (в том числе в комбинации с блокатором РААС), выявлено статистически значимое снижение общей смертности на 21% (95% ДИ 4–35; $p=0,02$), а также риска инсульта на 30% (95% ДИ 1–51; $p=0,06$) [34]. Следовательно, у пациентов старшей возрастной группы с учетом хорошей доказательной базы (исследование HYVET) индапамид может рассматриваться в качестве препарата первого выбора для лечения АГ. В соответствии с рекомендациями по лечению АГ 2018 г. [1] у пациентов старше 80 лет, в том числе с синдромом старческой астении, необходимо начинать АГТ с монотерапии любым препаратом из 5 основных групп, поэтому назначение индапамида в качестве стартовой терапии пациентам данной возрастной группы полностью соответствует позиции европейских и российских рекомендаций [1, 2]. Если

на фоне монотерапии не удалось достичь целевых значений АД в соответствии с рекомендациями, представляется целесообразным рассмотреть комбинацию индапамида с БРА. Почему именно с БРА? Как известно, они обладают выраженным антигипертензивным эффектом и в ряде случаев могут быть более эффективны, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). К примеру, в проспективном сравнительном исследовании Prospective Randomized Investigation of the Safety and efficacy of Miconardis versus ramipril using Ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA) показано, что представитель класса БРА телмисартан более эффективен в снижении АД, чем представитель класса ИАПФ рамиприл. Так, САД через 8 и 14 нед АГТ в группе телмисартана было на 5,8 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и 4 мм рт. ст. ($p<0,0001$) соответственно ниже, чем в группе рамиприла. Аналогичная ситуация отмечена и для диастолического АД (ДАД): -4,2 мм рт. ст. ($p<0,0001$) и -3,0 мм рт. ст. ($p<0,0001$) соответственно [35]. Но главным преимуществом является их переносимость, поскольку частота побочных эффектов БРА сопоставима с плацебо и превосходит таковую для других классов АГП, в том числе ИАПФ [36–39]. Этот факт важен, безусловно, для всех пациентов, но особенно для лиц пожилого и старческого возраста. Как известно, в этой возрастной группе больных в силу изменений организма, обусловленных старением, полиморбидности и полипрагмазии имеется повышенный риск развития нежелательных реакций [40]. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET (около 25 тыс. пациентов, средний возраст 66 лет) [41, 42] продемонстрировано, что представитель класса БРА телмисартан не менее эффективен в профилактике ССО у пациентов с высоким риском, чем ИАПФ рамиприл, в том числе острого инфаркта миокарда, инсульта и количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (частота первичной комбинированной конечной точки смертности вследствие сердечно-сосудистых событий/инфаркт миокарда/инсульт/госпитализация вследствие сердечной недостаточности в группе рамиприла – 16,5%, в группе телмисартана – 16,7%; отношение рисков – ОР 1,01, 95% ДИ 0,94–1,09), однако при этом у больных, получавших терапию телмисартаном, зафиксировано статистически значимо меньше нежелательных реакций: ангионевротический отек – 0,1% против 0,3% ($p=0,01$), сухой кашель – 1,1% против 4,2% ($p<0,001$) [41, 42].

Следовательно, для лечения АГ у пациентов старших возрастных групп индапамид имеет преимущества для назначения в качестве монотерапии как препарат 1-й линии и в качестве комбинированной АГТ; в свете изложенного существенные преимущества имеет комбинация индапамида с БРА.

Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку

Как уже отмечалось ранее в данной статье, распространенность инсульта у пациентов с АГ весьма велика, особенно в группе лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим встает вопрос обоснованного выбора алгоритма немедикаментозной и медикаментозной профилактики повторного инсульта. Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), риск повторного церебрального события повышен в несколько раз по сравнению с пациентами того же пола и возраста, но без инсульта/ТИА в анамнезе. Так, риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА, особенно в течение первых нескольких недель и месяцев [43, 44]. Значение вторичной профилактики в по-

следние годы сильно возросло в связи с достигнутыми успехами в снижении смертности в острый период инсульта и, следовательно, увеличения числа пациентов, которые нуждаются во вторичной профилактике неблагоприятных церебральных событий.

Роль снижения АД до целевого уровня во вторичной профилактике инсульта, как ишемического, так и геморрагического, в настоящее время не вызывает сомнений [1, 2, 44]. Впервые это убедительно продемонстрировано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Perindopril protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS), в которое были включены пациенты, перенесшие в предшествующие 5 лет инсульт или ТИА. В данном исследовании, в котором приняли участие 6105 пациентов, изучался эффект ИАПФ периндоприла, в том числе примерно у 1/2 больных в комбинации с индапамидом в дозе 2,5 мг, на риск развития повторного инсульта и других ССО. Необходимо подчеркнуть, что уровень АД не являлся критерием включения, и поэтому под наблюдением находились не только больные АГ, но и пациенты с нормальным АД, ранее перенесшие инсульт. Главным результатом исследования PROGRESS явился тот факт, что в группе АГТ по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение риска повторного мозгового инсульта на 28% (95% ДИ 17–38%; $p < 0,0001$) [45, 46].

Необходимо обратить особое внимание на тот факт, что специально проведенный субанализ по эффекту комбинированной терапии (ИАПФ и индапамида) против плацебо выявил, что на фоне лечения комбинацией АГП риск повторного инсульта снизился в значительно большей степени, чем в целом по группе, на 43% (!), прежде всего за счет более выраженного снижения САД и ДАД [23, 45].

Способность индапамида снижать риск повторного инсульта убедительно продемонстрирована и ранее, в другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Post-stroke Antihypertensive Treatment Study (PATS) [47], в котором оценивалась возможность АГТ снижать риск фатального и нефатального инсульта или ТИА. В исследование были включены 5665 пациентов с перенесенным ранее инсультом, САД варьировало от 80 до 280 мм рт. ст. (в среднем 154 мм рт. ст.), а ДАД – от 50 до 150 мм рт. ст. (в среднем 93 мм рт. ст.), средний возраст пациентов составил 60 лет. В конце периода наблюдения (2 года) отмечено, что частота фатального и нефатального инсульта составила 12,3 на 100 человек, получавших плацебо, и 9,4 на 100 человек, получавших АГТ индапамидом. Относительный риск, вычисленный методом пропорциональной регрессии рисков Хазарда, составил 0,71 ($p = 0,0009$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, снижение АД на 5/2 мм рт. ст. на фоне терапии индапамидом в дозе 2,5 мг статистически значимо снижает вероятность развития повторного фатального и нефатального инсульта на 29% [47].

Результаты исследований PROGRESS и PATS легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта 2011 г., в которых говорится о том, что диуретики, в том числе и в составе комбинированной АГТ, являются предпочтительными во вторичной профилактике инсульта (класс I, уровень доказательности A) [48].

Профилактика когнитивного снижения и деменции

Деменция по распространенности является одним из ведущих заболеваний центральной нервной системы [49], а ее частота возрастает с увеличением возраста [50]. Число людей с деменцией во всем мире составляет около 24 млн человек, и, согласно существующим прогнозам по увеличению ожидаемой продолжительности жизни и численности населения, это число может достигнуть 42 млн человек в 2020 г. и

81 млн в 2040 г. [51, 52]. На сегодняшний день отсутствуют высокоэффективные методы лечения и профилактики прогрессирования деменции, поэтому крайне важно, чтобы были идентифицированы и скорректированы факторы риска ее развития, что может потенциально предотвратить начало заболевания и/или замедлить темпы его прогрессирования. Одним из главных факторов риска развития деменции, как сосудистой, так и деменции при болезни Альцгеймера, является АГ [1, 49–52]. Исходя из изложенного, АГТ потенциально должна снижать риск деменции.

Основополагающий метаанализ, в котором показано, что АГТ способна снижать риск деменции, и на который ссылаются эксперты в европейских рекомендациях 2018 г., опубликован в 2013 г. [1, 53]. В 2016 г. P. Tully и соавт. [53] представили результаты метаанализа, в который были включены результаты 15 исследований [46–66], выборка в целом состояла из 52 599 человек, отмечено 3444 случая деменции. В данный метаанализ вошли исследования, изучавшие в том числе влияние индапамида на когнитивный статус и риск возникновения деменции. Так, например, в вошедшем в метаанализ двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG) [59] принимали участие пациенты с АГ (САД – 160–200 мм рт. ст.; ДАД < 110 мм рт. ст.) в возрасте 80 лет и старше, которые получали индапамид (с возможностью дополнительного назначения блокатора РААС) или плацебо. Целевые уровни АД (САД/ДАД) были менее 150/80 мм рт. ст. На момент включения в исследование участники не имели деменции и проходили оценку когнитивного статуса как на визите включения, так в дальнейшем в процессе динамического наблюдения ежегодно (использовалась Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-mental state examination, MMSE). После досрочного прекращения исследования в 2007 г. (в среднем период наблюдения составил 2,2 года) 3336 участников исследования HYVET прошли как минимум одно дополнительное исследование и были включены в субисследование HYVET-COG: 1687 – в группу активного лечения, 1649 – в группу плацебо. Отмечено 263 случая возникновения деменции: 38 на 1 тыс. пациенто-лет в группе плацебо и 33 на 1 тыс. пациенто-лет в группе АГТ индапамидом ± блокатором РААС. Выявлена тенденция к снижению риска деменции у пациентов, получавших лечение, основанное на индапамиде (отношение пределов функций риска – ОПР 0,86, 95% ДИ 0,67–1,09), которая в связи с малым сроком наблюдения (основное исследование прекращено досрочно в связи с преимуществами АГТ в снижении смертности от всех причин) не достигла статистической значимости. Однако, когда эти данные вместе с результатами других плацебо-контролируемых исследований вошли в упомянутый выше метаанализ [59], в группе АГТ отмечено статистически значимое снижение риска деменции по сравнению с плацебо (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,76–1,00; $p = 0,045$) [59].

В исследовании по изучению влияния АГП на риск деменции, проведенном W. Chiu и соавт., в которое вошли данные более 140 тыс. пациентов (средний возраст 61,8±8,0 года), получавших АГТ АК (40,3%), β-АБ (31,4%), ИАПФ (24,2%), БРА (22,9%) и диуретиками (22,9%), выявлено статистически значимое снижение риска развития деменции в 3 группах ЛС: БРА (ОПР 0,59, 95% ДИ 0,56–0,62), АК (ОПР 0,81, 95% ДИ 0,77–0,84) и диуретики (ОПР 0,87, 95% ДИ 0,83–0,91). В группах β-АБ и ИАПФ достоверного снижения риска деменции не выявлено (1,00, 95% ДИ 0,95–1,04 и 1,14, 95% ДИ 1,08–1,19 соответственно). Длительность приема всех классов ЛС составляла не менее 180 дней [67].

Снижение риска развития деменции на фоне приема диуретиков, БРА и АК отмечалось и в исследованиях других авторов [53, 54, 68–74]. Рассмотрим их подробнее.

В работе P. Tully и соавт. [53] на фоне лечения диуретиками выявлены статистически значимое снижение риска развития деменции на 17% (скорректированный ОР 0,83, 95% ДИ 0,76–0,91; $p=0,0001$), а также снижение риска развития деменции при болезни Альцгеймера на 18% (скорректированный ОР 0,82, 95% ДИ 0,71–0,94; $p=0,004$). Регрессионный анализ выявил, что эффективность диуретиков в плане профилактики деменции не зависела от наличия инсульта или сердечной недостаточности в анамнезе и от наличия у пациентов сопутствующих заболеваний печени и/или почек. Сравнение использования диуретиков в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии не выявило статистически значимых различий ($I_2=53,8\%$; $p=0,12$) между монотерапией (скорректированный ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,84; $p=0,0004$) против комбинированной терапии с другим диуретиком (скорректированный ОР 0,58, 95% ДИ 0,40–0,84; $p=0,004$) и комбинированной терапии с другими АГП (скорректированный ОР 0,81, 95% ДИ 0,73–0,90; $p<0,0001$). Отмечено сопоставимое снижение риска развития деменции как в краткосрочной перспективе (период наблюдения менее 5 лет) – скорректированный ОР 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94; $p=0,002$), так и в долгосрочной (период наблюдения более 5 лет) – скорректированный ОР 0,81 (95% ДИ 0,71–0,92; $p=0,001$) [53].

В систематическом обзоре S. Yasar и соавт. [75] проведен анализ литературы, в который вошли данные 15 наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, в 5 из которых продемонстрирован положительный эффект от применения АК, клинически проявившийся снижением риска развития когнитивных нарушений или деменции [54, 68–71]; в 2 из них [68, 71] результаты были статистически значимы [75].

Согласно современным представлениям дигидропиридиновые АК имеют класс-эффект в отношении профилактики деменции [76], однако доказательная база и выраженность церебропротективного эффекта неодинакова для разных представителей класса АК. В настоящее время наибольшей доказательной базой обладает нитрендипин. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании The Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) показано, что АГТ нитрендипином снижает частоту возникновения инсульта на 42% ($p=0,003$) и нефатального инсульта на 44% ($p=0,007$). Также в данном исследовании показано снижение заболеваемости деменцией в группе нитрендипина на 50% за период наблюдения (2 года), а более длительный прием препарата (в среднем 4 года) снижает заболеваемость деменцией при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции у пожилых пациентов с АГ на 55% [77, 78].

Механизм церебропротективного действия нитрендипина, по всей видимости, обусловлен снижением внутриклеточного Ca^{2+} , приводящего к апоптозу нейроцитов и образованию свободных радикалов; вазодилатацией сосудов головного мозга; снижением повышенной активности тромбоцитов, вырабатывающих тромбин – основной источник β -амилоида; стимуляции образования нейротрансмиттеров, угнетающих образование β -амилоида [67, 75].

Выявленная способность нитрендипина угнетать образование β -амилоида является его уникальной особенностью, что отличает нитрендипин от других представителей класса дигидропиридиновых АК. Так как способность проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является ключевым фактором в регуляции отложения β -амилоида в центральной нервной системе, произведено изучение влияния дигидропиридиновых АК на проникновение β -амилоида через ГЭБ. Выявлено, что применение некоторых дигидропиридиновых АК значительно повышало трансцитоз $A\beta(1-42)$ через ГЭБ *in vitro*. Данные вещества по своей эффективности в аспекте трансцитоза β -амилоида расположены следующим образом: нитрендипин > никардипин = цилнидипин = лекарнидипин > нимодипин > азел-

нидипин = нилвадипин. В отличие от них амлодипин, фелодипин, исрадипин и нифедипин данным эффектом не обладали. Таким образом, некоторые представители дигидропиридиновых АК, такие как нитрендипин, обладают двойным механизмом церебропротекции и снижения риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений [79–81].

На сегодняшний день фиксированная комбинация нитрендипина и индапамида не зарегистрирована в РФ, поэтому для повышения эффективности профилактики деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера, можно рассматривать свободную комбинацию нитрендипина с индапамидом.

БРА, как было показано в целом ряде исследований [54, 77, 82–85], также способны снижать риск развития когнитивных нарушений или деменции. Это, в частности, отмечено в обзоре M. Mogi и M. Horiuchi: продемонстрировано, что АГТ с использованием БРА может способствовать профилактике когнитивных нарушений и деменции, в том числе деменции при болезни Альцгеймера. Терапия БРА улучшает состояние когнитивных функций у пациентов с когнитивными нарушениями, как сосудистыми, так и на фоне нейродегенеративных заболеваний [85].

В исследовании K. Goh и соавт. приняли участие 426 089 пациентов, которые зарегистрированы в Клинической научно-исследовательской системе первичной медицинской помощи Великобритании (UK primary care practices contributing to the Clinical Research Practice Datalink) за период с 1995 по 2010 г. Из более чем 400 тыс. пациентов, включенных в исследование, 45 541 человек получали БРА. Связь между приемом БРА и риском развития деменции анализировали с помощью модели Кокса (Cox model), скорректированной на возраст, пол, индекс массы тела, наличие СД, АГ, сердечной недостаточности, прием статинов, социально-экономический статус, прием алкоголя, курение, количество консультаций в течение календарного года. Общее количество новых случаев деменции составило 6517. Выявлено снижение риска возникновения деменции в группе лиц, принимавших БРА, как в течение первого года (скорректированное ОР 0,60, 95% ДИ 0,50–0,72), так и в период от года и больше (скорректированное ОР 0,92, 95% ДИ 0,85–1,00) [84].

С учетом взаимодополняющего и потенцирующего действия индапамида и БРА у пациентов с АГ их свободная комбинация представляется эффективной стратегией в плане улучшения когнитивных функций и профилактики деменции.

Постинсультные когнитивные нарушения и постинсультная деменция

Постинсультные когнитивные нарушения (ПИКН) – это любые когнитивные расстройства, которые имеют временную связь с инсультом, т.е. выявляются в первые 3 мес после инсульта (ранние ПИКН) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние ПИКН). В целом ПИКН различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем – примерно у 1/2 лиц. Распространенность деменции в первые 3–6 мес после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 мес – от 8 до 26%. Наиболее высок риск развития деменции в первые 6 мес после инсульта, при этом в первые 3 мес после инсульта распространенность деменции выше, чем через год, что, вероятно, может быть объяснено высокой летальностью этой категории больных [86].

В исследовании PROGRESS, изучавшем эффекты ИАПФ периндоприла, в том числе примерно у 1/2 больных, в комбинации с индапамидом в дозе 2,5 мг, в которое вошли 6105 пациентов, выявлен профилактический эффект АГТ в отношении прогрессирования ПИКН, при этом в подгруппе комбинированной терапии блокатора РААС с ин-

дапамидом также и в отношении профилактики деменции [45, 46].

В течение периода наблюдения (в среднем 3,9 года) деменция диагностирована у 193 (6,3%) из 3051 рандомизированного пациента в группе активной АГТ и 217 (7,1%) из 3054 рандомизированных участников группы контроля – плацебо (снижение ОР 12%, 95%ДИ -8–28%; $p=0,2$), различия оказались статистически незначимыми. Снижение когнитивных функций отмечено у 9,1% пациентов в группе АГТ и у 11,0% больных группы контроля (снижение ОР 19%, 95% ДИ 4–32%; $p=0,01$) [87].

Очень важным является обнаруженный при анализе факт, что профилактический эффект в отношении постинсультной деменции и прогрессирования ПИКН выражен только в группе комбинированной терапии (ИАПФ + индапамид) – снижение ОР на 23% (95% ДИ 0–41; $p=0,05$), но не в группе монотерапии (снижение ОР на 8%, 95% ДИ -48–21; $p=0,6$) [88].

В отношении вопроса о механизмах церебропротективного действия индапамида представляют интерес результаты отечественного исследования Р. Карпова и соавт. [88], в котором изучались структурные изменения головного мозга у больных АГ на фоне приема индапамида в сравнении с эналаприлом. Анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга показал, что исходно у 89,5% включенных в исследование больных АГ без неврологической симптоматики выявлены структурные изменения головного мозга. Данные проспективной части исследования через 5 лет наблюдения (по результатам МРТ головного мозга) указывают на отчетливую отрицательную динамику в виде увеличения степени выраженности и повышения частоты встречаемости структурных признаков гипертензивной энцефалопатии, обнаруживаемых уже у 99% пациентов. При изучении церебропротективной активности используемых в работе препаратов при проведении перфузионной сцинтиграфии головного мозга обнаружено, что под влиянием терапии индапамидом происходило более выраженное уменьшение количества гипоперфузируемых секторов, причем в затылочной доле головного мозга, оно было статистически значимым, тогда как на фоне терапии эналаприлом отмечалась только тенденция к некоторому снижению их количества. При изучении влияния индапамида на МРТ-изменения головного мозга обнаружено статистически значимое уменьшение степени выраженности структурных признаков гипертонической энцефалопатии, тогда как влияние эна-

лаприла на эти показатели было значительно менее выраженным и статистически незначимым. В значительной степени это может объясняться особенностями фармакологического действия индапамида, которому присущи сосудорасширяющие свойства и способность улучшать эндотелийзависимую вазодилатацию [88].

В экспериментальном исследовании М. Lu и соавт. показано, что индапамид ингибирует продукцию пептида Аβ (β-амилоид). В обработанной индапамидом культуре клеток обнаружено статистически значимое снижение уровня экспрессии секретируемого пептида APPβ (sAPPβ) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTFβ (C-terminal fragment), также уменьшалась ферментативная активность β-сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE1). В дополнение к этому показано, что индапамид улучшает клиренс Аβ. Эти данные позволяют предположить, что индапамид может замедлять темпы прогрессирования когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [89].

В исследовании J. Chillon и G. Baumbach [90] назначение индапамида как в высоких, так и в низких дозах обеспечивало нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивало растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид ослабляет процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его гипотензивным эффектом, и улучшение структуры мозговых артериол происходит за счет церебропротективного эффекта. Кроме того, индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток капиллярного эндотелия головного мозга, т.е. снижает повышенную проницаемость ГЭБ [91].

Следовательно, комбинированная АГТ, основанная на индапамиде, представляет собой эффективную стратегию профилактики ПИКН и постинсультной деменции.

Сахарный диабет

В РФ официально зарегистрировано более 4 млн больных СД, однако исследования показывают, что фактическая распространенность СД может превышать регистрируемую в 3,1 раза для пациентов в возрасте 30–39 лет и в 2,5 раза – для 60–69-летних. По прогнозам, к 2025 г. число больных СД увеличится вдвое, а к 2030 г. может достичь 500 млн человек. У больных СД смертность от болезней сердечно-

сосудистой системы, включая инсульт, выше в 2–3 раза по сравнению с пациентами без СД [92]. По данным ряда авторов, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ, которая наблюдается у них в 2 раза чаще по сравнению с пациентами без СД [93, 94]. По данным исследования Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) [95] у больных СД 2-го типа, имеющих АГ, риск развития ССЗ и смертности увеличивается в 2–3 раза по сравнению с больными СД, имеющими нормальный уровень АД. Данные другого исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2-го типа и АГ ССО развивались в 35% случаев, а почечные – в 75% [96]. Таким образом, АГ у больных СД должна быть как можно раньше диагностирована и диктует необходимость активной АГТ.

В крупном (11 140 пациентов с СД 2-го типа) рандомизированном контролируемом исследовании The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) [97, 98] показано, что при применении комбинации индапамида и периндоприла у пациентов с СД 2-го типа риск больших микро- и макрососудистых событий снижался на 9% (ОПР 0,91, 95% ДИ 0,83–1,00; $p=0,04$). ОР фатальных сердечно-сосудистых событий уменьшался на 18% (ОПР 0,82, ДИ 0,68–0,98; $p=0,03$), а смерти от любых причин – на 14% (ОПР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98; $p=0,03$). Также в группе пациентов, получавших комбинацию периндоприл/индапамид, статистически значимо ниже был риск развития коронарных (на 14%; $p=0,02$) и почечных осложнений (на 21%; $p<0,0001$). При этом эффект лечения не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии [97, 98].

Следует также упомянуть, что у пациентов с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями индапамид является препаратом выбора из группы тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в силу своей метаболической нейтральности [99].

Рекомендации по лечению АГ [1, 2] допускают использование как ИАПФ, так и БРА, но, как говорилось в статье ранее, БРА имеют лучший профиль переносимости по сравнению с ИАПФ, сопоставимый с плацебо, в этом преимущество их назначения. К сожалению, в настоящий момент на рынке РФ не представлено фиксированной комбинации БРА и индапамида, поэтому при лечении пациентов с АГ и СД возможно рассмотреть назначение свободной комбинации БРА и индапамида с целью профилактики потенциальных осложнений и нефропротекции, о чем подробнее будет рассказано в следующем разделе.

Нефропротекторные эффекты индапамида

У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционную, составляя 10–30% у больных СД 1-го типа, 60–80% – при СД 2-го типа и 20–40% – у лиц с нарушениями толерантности к глюкозе, при этом в 80% случаев причины развития АГ является диабетическая нефропатия, которая представляет собой гломерулярный склероз и фиброз, вызванный метаболическими и гемодинамическими изменениями, характерными для СД [100]. Одним из проявлений поражения почек как органа-мишени СД и/или АГ является альбуминурия [1, 2, 100].

При наличии диабетической, так же как и недиабетической, нефропатии препаратами первого выбора являются блокаторы РААС (ИАПФ или БРА), поскольку для них характерен класс-эффект в отношении уменьшения альбуминурии. Вторым препаратом в состав комбинации рекомендованы диуретики или АК [1, 2]. Однако не все представители класса диуретиков и класса АК обладают способностью уменьшать альбуминурию. Индапамид имеет доказанные нефропротективные свойства [101–104], и поэтому его назначение в составе комбинированной АГТ является приоритетным. Так, у больных с СД и АГ индапамид по выра-

женности нефропротективного эффекта (снижение уровня альбуминурии) сопоставим с ИАПФ. Данный факт обнаружен в перекрестном исследовании по изучению влияния каптоприла и индапамида на АД и уровень экскреции альбумина у пациентов с СД 1 и 2-го типа, в который включен 31 пациент. После оценки величины исходной альбуминурии больным назначена монотерапия каптоприлом в дозе 12,5 мг 3 раза в сутки или индапамидом 2,5 мг 1 раз в сутки в течение 12 нед с 4-недельным «отмывочным» курсом плацебо перед каждой фазой лечения. Средняя исходная величина альбуминурии у всех пациентов, вошедших в данное исследование, составляла 60 мкг/мин. Спустя 12 нед лечения как в группе каптоприла, так и в группе индапамида наблюдалось снижение альбуминурии до 40 и 33 мкг/мин соответственно ($p<0,05$) [101].

В многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in hypertensive Type 2 diabetics with Microalbuminuria) [102] проводили сравнение эффективности индапамида и эналаприла в снижении выраженности микроальбуминурии у пациентов в возрасте 35–80 лет с АГ и СД 2-го типа. Период наблюдения составил 52 нед. В группу индапамида вошли 269 больных, в группу эналаприла – 286 человек. Средний возраст пациентов в обеих группах составлял 60,0±9,9 года и статистически значимо не различался между группами. Начиная с 6-й недели исследования в случае недостижения целевого АД 140/85 мм рт. ст. допускалось добавление к терапии атенолола, амлодипина или их комбинации. В конце периода наблюдения как в группе индапамида, так и в группе эналаприла произошло статистически значимое снижение соотношения альбумин/креатинин в моче на 35% (95% ДИ 24–43) и 39% (95% ДИ 30–47%) соответственно. Статистически значимых различий в выраженности уменьшения данного показателя между группами индапамида и эналаприла не обнаружено. Таким образом, исходя из результатов данного исследования [102] можно говорить о наличии уникального для класса диуретиков нефропротективного эффекта индапамида, сопоставимого с таковым у представителя класса ИАПФ – препаратов, которые наряду с БРА считаются эталонными в плане нефропротекции [1, 2].

БРА также имеют доказанные нефропротекторные эффекты за счет блокады РААС, влияния на функцию эндотелия, мезангиальную пролиферацию клеток и регуляцию АД в почечных клубочках [103, 104]. Учитывая отличную переносимость БРА, свободная комбинация индапамида и БРА будет не только оказывать выраженное нефропротекторное действие, но также иметь хороший профиль переносимости, что станет способствовать повышению приверженности пациентов лечению.

Гипертрофия миокарда левого желудочка

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является проявлением поражения сердца как органа-мишени АГ [1, 2]. Установлено, что ее наличие увеличивает у пациентов с АГ риск развития ишемической болезни сердца и инсульта в среднем в 3 раза, а риск развития хронической сердечной недостаточности – в среднем в 7 раз [105]. Согласно российским и европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 2] пациенты с АГ и ГМЛЖ имеют высокий риск развития осложнений и, следовательно, уже на старте лечения должны получать комбинированную АГТ [1, 2].

Согласно рекомендациям наличие ГМЛЖ диктует необходимость назначения прямо со старта лечения комбинированной терапии ИАПФ или БРА в сочетании с диуретиком или АК [1, 2], так как в исследованиях и метаанализах [106–109] показана способность ИАПФ, БРА, а также АК приводить к регрессу ГМЛЖ. В классе диуретиков дан-

ная особенность не является класс-эффектом, и только отдельные представители способны уменьшать ГМЛЖ (например, индапамид).

Так, в частности, в исследовании, проведенном G. Roush и соавт., показано, что на фоне приема индапамида наблюдалось снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 17% ($p < 0,001$) через 6 мес терапии, что сопровождалось снижением сердечно-сосудистых рисков у пациентов с АГ [22]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что БРА обладают протективными эффектами на миокард, уменьшая его ремоделирование [110]. Очевидно, что с учетом наличия кардиопротекторных эффектов и хорошей переносимости свободная комбинация индапамида и БРА может рассматриваться как комбинация выбора в лечении пациентов с АГ и ГМЛЖ.

По информации grls.rosminzdrav.ru, в конце 2019 г. в РФ зарегистрирован препарат Индап® в дозировке 2,5 мг, лекарственная форма – таблетки, делимые на одинаковые части (таблетку можно разделить на 2 или на 4 части). Это первый монопрепарат индапамида в России с возможностью титрования дозы 0,625–1,25–1,875–2,5 мг, что открывает в 2020 г. для российских врачей и пациентов новые возможности в комбинированной терапии АГ при необходимости подбора оптимальных по составу и дозировкам свободных комбинаций индапамида с другими современными классами АГП для достижения наилучшего профиля «эффективность–безопасность» у конкретного больного АГ. А также может быть использовано и для подбора дозы у отдельных групп пациентов для комбинированной и монотерапии, например, у пациентов с АГ старшей возрастной группы, в том числе с синдромом старческой астении.

Заключение

Таким образом, несмотря на то что в новых европейских и российских рекомендациях предпочтение отдается фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, имеются клинические ситуации, где представляется целесообразным рассмотреть возможность назначения свободных комбинаций АГП, например, профилактика повторных инсультов, прогрессирования когнитивных нарушений и деменции, в том числе постинсультных, нефропротекция, наличие ГМЛЖ, пациенты пожилого и старческого возраста и др. В этих ситуациях определенные преимущества имеет комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида с представителем класса БРА или АК. Это обусловлено тем, что индапамид сочетает в себе свойства диуретика и вазодилатора, считается лидером по эффективности снижения АД в своем классе, метаболически нейтрален, не ухудшает почечной гемодинамики и обладает рядом органопротективных эффектов (церебро-, кардио- и нефропротективных), а также тем фактом, что в настоящее время отсутствуют фиксированные комбинации индапамида с БРА и некоторыми важными АК, комбинаций с которыми пока нет на рынке (нитрендипин). Очень важным аргументом в пользу подобного выбора является также хорошая переносимость лечения, что повышает приверженность больных лечению и, следовательно, снижает риск развития ССО и смертности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group. 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 (33): 3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
- [Chazova I.E., Zernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (in Russian).]
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Шатунова И.М. и др. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии. Рос. кардиологический журн. 2004; 9 (4): 5–13.
- [Preobrazhensky D.V., Sidorenko B.A., Shatunova I.M. et al. Thiazide and thiazide-like diuretics as a principal choice of modern antihypertension treatment. Russ J Cardiol 2004; 9 (4): 5–13 (in Russian).]
- Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
- SPC Indap, verze 3.10.2012.
- SPC Indapamid PMCS, verze 14.3.2012.
- Sweetman SC. Martindale. The Complete Drug Reference. 37th edition, p. 1445.
- Brunton L et al. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition, p. 686–90.
- Lullmann H et al. Farmakologie a toxikologie. Vyd. 2. české vydání. Praha: Grada Publishing, 2004, p. 255.
- Wacher B et al. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy. Exp Opin. Pharmacother 2012; 13 (10): 1515–26.
- Noboru T. Indapamide as an antihypertensive agent. Progress in Hypertension 1991; 2: 269–89.
- Campbell DB, Brackman F. A Symposium: Indapamide and Antihypertensive Strategy. Cardiovascular Protective Properties of Indapamide. Am J Cardiol 1990; 65 (17): 11H–27H.
- Suchopár J et al. Remedia. Vyd. 4. Praha: Panax Co, spol. s r.o., 2009, p. 96.
- Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Vnitř Lék 2012; 58 (10): 785–801.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; 34 (28): 2159–219.
- Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease PROGRESS Collaborative Group. Eur Heart J 2003; 24: 475–84.
- Vitovec J, Spinar J. Perindopril/indapamid – fixní kombinace. Remedia 2007; 17: 247–57.
- Firas J et al. Evidence-based diuretic therapy for improving cardiovascular prognosis in systemic hypertension. Am J Cardiol 2011; 107 (8): 1178–84.
- Asmar A et al. Efficacy and tolerance of indapamide sustained release 1,5 mg on 24-h blood pressure in essential hypertension. Euro Heart J (Suppl.) 1999; P21–P30.
- Schiavi P et al. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. Clin Pharmacol 2000; 14: 139–46.
- Ambrosioni E et al. Low dose antihypertensive therapy with sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. J Hypert 1998; 16: 1677–84.
- Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone: Antihypertensive and Metabolic Effects. Hypertension 2015; 65 (5): 1041–6. DOI: 10.1161/hypertensionaha.114.05021
- Руководство по артериальной гипертензии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
- [Guide to arterial hypertension. Ed. E.I. Chazova, I.E. Chazova. Moscow: Media Medica, 2005 (in Russian).]
- Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестн. 2014; IX (1): 3–57.
- [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zernakova Yu.V. et al. Rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh arteriальной gipertoniei s metabolicheskimi narusheniami. Kardiologicheskii vestn. 2014; IX (1): 3–57 (in Russian).]
- Лусов В.А., Харченко В.И., Евсиков Е.М. и др. Насколько часто возможно развитие гипокалиемии при лечении индапамидом? Рос. кардиологический журн. 2008; 1 (69): 50–6.
- [Liusov V.A., Kharchenko V.I., Evsikov E.M. et al. Naskol'ko chasto vozmozno razvitiye gipokaliemii pri lechenii indapamidom? Ros. kardiologicheskii zhurn. 2008; 1 (69): 50–6 (in Russian).]
- Chan TY. Indapamide-induced severe hyponatremia and hypokalemia. Ann Pharmacother 1995; 29 (11): 1124–8.
- Официальный сайт Федеральной службы государственной статистики. <https://www.gks.ru> [Ofitsial'nyi sait Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki. <https://www.gks.ru> (in Russian).]
- Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-09-2019-who-launches-digital-app-to-improve-care-for-older-people> [Ofitsial'nyi sait Vsemirnoi organizatsii zdoravookhraneniia. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-09-2019-who-launches-digital-app-to-improve-care-for-older-people> (in Russian).]
- Руководство по созданию систем и сервисов для внедрения системы комплексной помощи пожилым людям Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance

- for systems and services. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325669/9789241515993-eng.pdf;jsessionid=4A307372183EC047AB6C5E20EBF35E94?sequence=1>
- [Rukovodstvo po sozdaniyu sistem i servisov dlia vnedreniya sistem kompleksnoi pomoshchi pozhiyliu liudiam Integrated care for older people (ICOPE) implementation framework: guidance for systems and services. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325669/9789241515993-eng.pdf;jsessionid=4A307372183EC047AB6C5E20EBF35E94?sequence=1> (in Russian).]
30. Ellekjaer H, Selmer R. Stroke-similar incidence, better prognosis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 740–3.
 31. Truelsen T, Piechowski-Jozwiak B, Bonita R et al. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13: 581–98.
 32. <http://statbank.ssb.no/statistikkbanken>
 33. Ellekjaer H. Epidemiological studies of stroke in a Norwegian population: incidence, risk factors and prognosis. Verdal, HUNT Research Center, Department of Community Medicine and General Practice, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology (NTNU), 2000.
 34. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al, for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
 35. Williams B, Lacourciere Y, Schumacher H et al. Antihypertensive efficacy of telmisartan vs ramipril over the 24-h dosing period, including the critical early morning hours: a pooled analysis of the PRISMA I and II randomized trials. *J Hum Hptens* 2009; 23 (9): 610–9.
 36. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
 37. Israli ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234–42.
 38. Caldeira D, David C, Sampaio C. Tolerability of angiotensin-receptor blockers in patients with intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12: 263–77.
 39. Hazel Mae A, Abraham, White M, White WB. The Comparative Efficacy and Safety of the Angiotensin Receptor Blockers in the Management of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases. *Drug Saf* 2015; 38 (1): 33–54. DOI: 10.1007/s40264-014-0239-7
 40. Рубрикатор Минздрава России. Методические руководства «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста». <http://cr.rosminzdrav.ru/> [Rubrikator Minzdrava Rossii. Metodicheskie rukovodstva "Farmakoterapiya u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta". <http://cr.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
 41. ONTARGET proves telmisartan efficacy to ramipril in cardiovascular protection of patients at high risk and without heart failure. *Cardiovasc J Afr* 2008; 19 (2): 108. *Drug Trends in Cardiology*.
 42. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59. DOI: 10.1056/NEJMoa0801317
 43. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
 44. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossijskie rekomendatsii. 4-ia redaktsiia. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26 (in Russian).]
 45. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
 46. Chalmers J, MacMahon S. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens (Suppl.)* 2003; 21 (5): S9–14. DOI: 10.1097/00004872-200306005-00003
 47. The PATS Collaborating Group. Post-stroke Antihypertensive Treatment Study. *Chinese Med J* 1995; 108: 710–7.
 48. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.
 49. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕД-пресс-информ, 2011. [Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform, 2011 (in Russian).]
 50. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М., 2012. [Damulin I.V. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow, 2012 (in Russian).]
 51. Rouch L, Cestac P, Hanon O et al. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29 (2): 113–30. DOI: 10.1007/s40263-015-0230-6
 52. Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0
 53. Tully PJ, Hanon O, Cosh S et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016; 34 (6): 1027–35. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000868
 54. Yasar S, Xia J, Yao W et al. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology* 2013; 81 (10): 896–903. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a35228
 55. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ et al. Duration of antihypertensive drug use and risk of dementia: a prospective cohort study. *Neurology* 2009; 72 (20): 1727–34. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345062.86148.3f
 56. In't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2001; 22 (3): 407–12.
 57. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58 (10): 1640–6.
 58. Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163 (9): 1069–75. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1069
 59. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7 (8): 683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1
 60. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265 (24): 3255–64.
 61. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
 62. Rastas S, Pirttilä T, Mattila K et al. Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. Prospective population-based study. *Neurobiol Aging* 2010; 31 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.020
 63. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 1999; 56 (8): 991–6.
 64. Ohrai T, Matsui T, Yamaya M et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 (4): 649–50. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52178_7.x
 65. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiol* 2003; 22 (6): 316–25. DOI: 10.1159/000072920
 66. Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A et al. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old the 90p study. *Ann Neurol* 2010; 67 (1): 114–21. DOI: 10.1002/ana.21915
 67. Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32 (4): 938–47. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000086
 68. Peters R, Collerton J, Granic A et al. Antihypertensive drug use and risk of cognitive decline in the very old: an observational study – the Newcastle 85+ Study. *J Hypertens* 2015; 33 (10): 2156–64. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000653
 69. Chuang YF, Breitner JCS, Chiu YL et al. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease. The Cache County Study. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (11): 2429–35. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.002
 70. Gelber R, Webster RG et al. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. *Honolulu-Asia Aging Study Neurol* 2013; 81: 888–95. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a351d4
 71. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. *Alzheimers Dement* 2012; 8 (5): 437–44. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2414
 72. Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32 (4): 938–47. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000086
 73. Kah L Goh, Krishnan Bhaskaran, Caroline Minassian et al. Angiotensin receptor blockers and risk of dementia: cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (2): 337–50. DOI: 10.1111/bcp.12511
 74. Whitmer RA, Zandi P, Quesenberry CP et al. Long-term use of angiotensin receptor blockers and risk of Alzheimer's disease in a cohort of patients with hypertension. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.05.205>
 75. Yasar S, Schuchman M, Peters J et al. Relationship Between Antihypertensive Medications and Cognitive Impairment: Part I. Review of Human Studies and Clinical Trials. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18 (8): 67. DOI: 10.1007/s11906-016-0674-1
 76. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17 (5): 79–91. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91>

- [Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S. Antipertenzivnye preparaty v profilaktike kognitivnykh narushenii i dementsii: fokus na antagonisty kal'tsiia i diureтики. Kardiiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2018; 17 (5): 79–91. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-79-91> (in Russian).]
77. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350 (9080): 757–64.
 78. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51.
 79. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
 80. Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower Ab accumulation by targeting both the production and the clearance of Ab across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17 (3–4): 149–62. DOI: 10.2119/molmed.2010.00180
 81. Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659 (2–3): 124–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048
 82. Li N-C, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465. DOI: 10.1136/bmj.b5465
 83. Davies N, Kehoe P, Shlomo YB et al. Associations of anti-hypertensive treatments with Alzheimer's disease, vascular dementia, and other dementias. *J Alzheimers Dis* 2014; 26 (4): 699–708. DOI: 10.3233/JAD-2011-110347
 84. Goh KL, Bhaskaran K, Minassian C et al. Angiotensin receptor blockers and risk of dementia: cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79 (2): 337–50. DOI: 10.1111/bcp.12511
 85. Mogi M, Horiuchi M. Effects of angiotensin II receptor blockers on dementia. *Hypertens Res* 2009; 32: 738–40. DOI: 10.1038/hr.2009.110
 86. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юниченко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. 2007; 5 (8): 29–36. [Levin O.S., Usoltseva N.I., Iunishchenko N.A. Postinsultnyye kognitivnye narusheniia: mekhanizmy razvitiia i podkhody k lecheniiu. *Trudnyi patsient*. 2007; 5 (8): 29–36 (in Russian).]
 87. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
 88. Карпов Р.С., Мордовин В.Ф. Хронические формы цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертонией: частота выявления, динамика развития, особенности терапии. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1 (3): 17–21. [Karpov R.S., Mordovin V.F. Chronic forms of cerebrovascular pathology in patients with arterial hypertension: detection frequency, dynamics of development, features of therapy. *Dis Heart Blood Vessels* 2006; 1 (3): 17–21 (in Russian).]
 89. Lu M, Ma L, Wang X et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10 (4): 5922–30.
 90. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43 (5): 1092–7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81
 91. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci* 2007; 103 (3): 323–7. DOI: 10.1254/jphs.SC0060222
 92. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 98, 103–8, 124–52.
 - [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. Ed. I.I.Dedova, M.V. Shestakova. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; p. 98, 103–8, 124–52 (in Russian).]
 93. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group. *Diabetes Care* 1996; 19 (7): 689–97.
 94. Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–58.
 95. Stamler J, Neaton JD, Cohen Jerome D et al and The MRFIT Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite End-points, Coronary and Cardiovascular, During the Trial. *J Am Heart Assoc* 2012; 1 (5): e003640. DOI: 10.1161/JAHA.112.003640
 96. Haffner M, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1999; 339: 229–34.
 97. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987
 98. Edmund Dunstan. The ADVANCE trial. *Lancet* 2008; 371: 25–6. Issue 9606. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60061-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60061-6)
 99. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaia patologiya v klinicheskoi praktike. algoritmy diagnostiki i lecheniia. *Kardiiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian).]
 100. Шарипов Р.А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Рос. кардиологический журн. 2008; 13 (3): 71–5.
 101. Donnelly R, Molyneux LM, Willey KA et al. Comparative effects of indapamide and captopril on blood pressure and albumin excretion rate in diabetic microalbuminuria. *Am J Cardiol* 1996; 77 (6): B26–B30. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89237-5
 102. 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
 103. Salvetti A, Mattei P, Sudano I. Renal protection and antihypertensive drugs: Current status. *Drugs* 1999; 57: 665–93.
 104. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–62.
 105. Официальный сайт ежемесячного индекса лекарственных средств, используемых на территории Великобритании, Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). <https://www.mims.co.uk> [Ofitsial'nyi sait ezhemesiachnogo indeksa lekarstvennykh sredstv, ispol'zuemykh na territorii Velikobritanii, Monthly Index of Medical Specialities (MIMS). <https://www.mims.co.uk> (in Russian).]
 106. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
 107. Liebson PR, Grandits GA, Dianzumba S et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Circulation* 1995; 91: 698–706.
 108. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507–13.
 109. Cruickshank J, Lewis J, Moore V, Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy of different types of antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 85–90.
 110. Carson P, Giles T, Higginbotham M et al. Angiotensin receptor blockers: evidence for preserving target organs. *Clin Cardiol* 2001; 24: 183–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук науч. сотр. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», член РАГГ.
E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, член РАГГ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Anton P. Pereverzev – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2019