

Антигипертензивная эффективность и приверженность лечению фиксированной комбинацией препаратов у амбулаторных пациентов в возрасте 50–65 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией

В.Н. Ларина[✉], Д.А. Орлов, И.В. Свиридова

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
✉larinav@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире и является ведущей причиной серьезных осложнений со стороны многих органов. На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по выбору лекарственной терапии у мужчин и женщин, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель. Изучение антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ в возрасте 50–65 лет.

Материалы и методы. Критерии включения: амбулаторные пациенты, возраст 50–65 лет, АГ 2–3-й степени, недостижение целевых значений артериального давления (АД) на двойной антигипертензивной комбинации. Исходно и через 3 мес лечения проводили сбор жалоб, анамнеза, определяли антропометрические показатели, приверженность лечению и качество жизни, суточное мониторирование АД.

Результаты. На фоне 12-недельной терапии наблюдалось снижение у мужчин систолического АД (САД) с $171,8 \pm 8,1$ до $132,7 \pm 8,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), диастолического АД (ДАД) – с $101,9 \pm 5,1$ до $81,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); у женщин – с $171,3 \pm 3,3$ до $130,1 \pm 0,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и с $100,5 \pm 1,6$ до $80,3 \pm 1,1$ ($p < 0,001$) соответственно. Целевые значения АД достигнуты у всех женщин и у 94% мужчин. Применение тройной фиксированной комбинации препаратов способствовало улучшению дневного и ночного уровня САД и ДАД, вариабельности АД по данным суточного мониторирования АД как у мужчин ($p < 0,001$), так и у женщин ($p < 0,001$). Улучшение приверженности лечению отмечено у 31,2% мужчин ($p = 0,001$) и у 45% женщин ($p < 0,001$). У женщин этому способствовал регулярный прием препарата ($p = 0,001$, $r = 0,88$), у мужчин – прием дозы 5 мг + 1,25 мг + 4 мг ($p = 0,019$, $r = 0,32$). Повышение приверженности лечению коррелировало с улучшением суточной вариабельности ДАД как у женщин ($p = 0,026$, $r = 0,35$), так и у мужчин ($p = 0,028$, $r = -0,31$). Лечение тройной фиксированной комбинацией препаратов приводило к улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин, и физической составляющей – у мужчин.

Заключение. Применение фиксированной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 100% женщин и у 94% мужчин, повышения приверженности лечению при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата выбора при неконтролируемой АГ как у мужчин, так и у женщин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность лечению, качество жизни, гендерные различия.

Для цитирования: Ларина В.Н., Орлов Д.А., Свиридова И.В. Антигипертензивная эффективность и приверженность лечению фиксированной комбинацией препаратов у амбулаторных пациентов в возрасте 50–65 лет с неконтролируемой артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 19–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190350

Original Article

Antihypertensive efficacy and adherence to treatment with the fixed-dose combination therapy in ambulatory patients aged 50–65 years with uncontrolled arterial hypertension

Vera N. Larina[✉], Denis A. Orlov, Irina V. Sviridova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
✉larinav@mail.ru

Abstract

Relevance. Arterial hypertension (AH) is one of the most common chronic diseases in the world and is the leading cause of serious complications on the part of many organs. To date, there are no clinical guidelines on the choice of drug therapy in men and women, which was the basis for conducting this study.

Aim. To study the antihypertensive efficacy and adherence to treatment of the fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension at the age of 50–65 years.

Materials and methods. Inclusion criteria: outpatient patients, age 50–65 years, AH 2–3 degree, not achieving the target values of blood pressure on a double antihypertensive combination. Initially and after 3 months of treatment, we collected complaints, anamnesis, determined anthropometric indicators, adherence to treatment and quality of life, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Results. Against the background of 12-week therapy, there was a decrease in men with SBP from 171.8 ± 8.1 to 132.7 ± 8.3 mm Hg ($p < 0.001$), DBP – from 101.9 ± 5.1 to 81.1 ± 3.7 mm Hg ($p < 0.001$); in women, from 171.3 ± 3.3 to 130.1 ± 0.5 mm Hg ($p < 0.001$) and from 100.5 ± 1.6 to 80.3 ± 1.1 ($p < 0.001$), respectively. Target values of blood pressure achieved in all women and 94% of men. The use of a triple fixed combination of drugs contributed to the improvement of the day and night levels of SBP and DBP, blood pressure variability according to ABPM in both men ($p < 0.001$) and in women ($p < 0.001$). Improved adherence was noted in 31.2% of men ($p = 0.001$) and in 45% of women ($p < 0.001$). In women, this was facilitated by regular intake of the drug ($p = 0.001$, $r = 0.88$), in men, a dose of 5 mg + 1.25 mg + 4 mg ($p = 0.019$, $r = 0.32$) was taken. Increased adherence to treatment correlated with an improvement in the daily variability of DBP in both women ($p = 0.026$, $r = 0.35$) and in men ($p = 0.028$, $r = -0.31$). Treatment with a triple fixed combination of drugs led to an improvement in indicators, covering almost all the components of the quality of life in women, and the physical component in men.

Conclusion. The use of a fixed combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with uncontrolled hypertension has high antihypertensive efficacy, allowing you to achieve target blood pressure levels during 12-week therapy in 100% of women and in 94% of men, increasing adherence to treatment with a satisfactory safety profile and metabolic neutrality, which allows us to consider this combination as a drug of choice for uncontrolled hypertension in both men and women.

Key words: arterial hypertension, adherence, the quality of life, gender differences.

For citation: Larina V.N., Orlov D.A., Sviridova I.V. Antihypertensive efficacy and adherence to treatment with the fixed-dose combination therapy in ambulatory patients aged 50–65 years with uncontrolled arterial hypertension. Consilium Medicum. 2019; 21 (5): 19–26. DOI: 10.26442/20751753.2019.5.190350

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире и является ведущей причиной серьезных осложнений со стороны многих органов, включая сердечно-сосудистую систему, головной мозг и почки. В 2016 г. в мире были зарегистрированы 80,1 млн случаев инсульта: 41,4 млн (38,0–44,3) у женщин и 39,0 млн (36,1–42,1) у мужчин. Инсульт оказался второй среди важнейших причин смерти в мире [5,5 млн (95% доверительный интервал – ДИ 5,3–5,7) смертей] после ишемической болезни сердца (ИБС). При этом от инсульта умерли 2,6 млн (95% ДИ 2,5–2,7) женщин и 2,9 млн (95% ДИ 2,8–3,0) мужчин [1].

В Российской Федерации стандартизованный коэффициент смертности (КСК) на 100 тыс. населения от всех форм цереброваскулярной болезни с 2000 по 2014 г. среди мужчин в возрасте 50 лет и старше составил 1353, среди женщин – 1080. КСК от цереброваскулярной болезни в процентах к КСК от всех болезней системы кровообращения составил 33,5% для мужчин и 39,6% – для женщин [2].

Исследование R. Shah и соавт. показало, что число смертей от инсульта выше у женщин, чем у мужчин, однако с возрастом данный показатель увеличивается у мужчин. В среднем процент летальных исходов от инсульта у мужчин и женщин в Западной Европе составил 35,9 и 8,2%, Восточной Европе – 11,6 и 17,5% соответственно [3].

В 2017 г. было проведено эпидемиологическое исследование в репрезентативной выборке европейской части России по оценке динамики распространенности АГ и эффективности контроля артериального давления (АД) в популяции по сравнению с 1998, 2002 и 2007 г. За 19 лет наблюдения было выявлено увеличение распространенности АГ с 35,5 до 43,3%. Информированность об АГ в 2017 г. достигла 76,9%. Достижение целевого уровня АД у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, возросло с 14,3 до 34,9%. Было показано, что, как правило, используются антигипертензивные средства средней длительности действия и в неоптимальных дозах. Несмотря на улучшение информированности населения об АГ и лечение современными препаратами распространенность АГ за 19 лет увеличилась на 7,8%, что свидетельствует о неэффективности первичной профилактики [4].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают комплекс мер, направленных на выявление, профилактику и лечение АГ, в качестве приоритетного направления, целью которого является снижение заболеваемости и смертности в мире [5].

Согласно последним рекомендациям, всем пациентам с АГ рекомендуется назначение двойной антигипертензивной терапии (АГТ), желательно в виде фиксированной комбинации. Исключение составляют «хрупкие» пожилые пациенты и лица с АГ 1-й степени, имеющие низкий риск сердечно-сосудистых осложнений. При недостижении целевого уровня АД следует назначать тройную комбинацию антигипертензивных препаратов с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), тиазидного/тиазидоподобного диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК), предпочтительно в виде фиксированной формы [6].

На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций по выбору лекарственной терапии у мужчин и женщин, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель – изучение антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ в возрасте 50–65 лет.

Материалы и методы

Проведено открытое сравнительное проспективное исследование. **Критерии включения:** амбулаторные пациенты, возраст 50–65 лет, АГ 2–3-й степени, недостижение целевых значений АД на двойной антигипертензивной комбинации, подписанное информированное согласие. **Критерии исключения:** симптомная ортостатическая гипотензия в анамнезе, декомпенсированный сахарный диабет (СД) 2 или 1-го типа, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 мес до включения в исследование, нестабильная стенокардия в предшествующие 2 мес, наличие желудочковых нарушений ритма; фибрилляции или трепетания предсердий в анамнезе или АВ-блокады 2 или 3-й степени или другие нарушения ритма сердца, приводящие к значительному колебанию АД, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки, наличие активного заболевания печени или стойкого повышения трансаминаз неясной этиологии, превышающих в 3 раза верхнюю границу нормы, калий сыворотки крови – более 5,5 ммоль/л, аллергия/гиперчувствительность/непереносимость в анамнезе, идиопатический ангионевротический отек или отек Квинке, обусловленный приемом антигипертензивных препаратов.

В исследование были включены 92 пациента в возрасте от 50 до 65 лет. Всем пациентам исходно и через 3 мес проводился сбор жалоб и анамнеза с учетом факторов риска. Определяли массу тела, рост, окружность талии. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле. Измерение АД проводилось по методу Короткова. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате Медиком-01 (Россия). Данные считывались автоматически в программе «ОРМАД» с дальнейшей расшифровкой. Оценивались следующие показатели: суточное систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД), среднедневное САД и ДАД, средненочное САД и ДАД, суточная вариабельность САД и ДАД, величина утреннего подъема (ВУП) АД и скорость утреннего подъема (СУП) АД, индекс времени САД и ДАД.

Для оценки качества жизни использовался русифицированный опросник Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey, содержащий 21 вопрос [7], приверженности терапии – специализированный опросник 4-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) [8], согласно ответу, на который приверженным лечению считался пациент, набравший 4 балла. Оценивали следующие лабораторные показатели: креатинин, мочевины, мочевого кислоты, холестерина, триглицериды, липопротеиды высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, глюкоза, натрий, калий. Дислипидемия рассматривалась при уровне холестерина больше или равно 5,0 ммоль/л и ЛПНП больше или равно 3,0 ммоль/л у лиц с низким и умеренным риском, при уровне холестерина больше или равно 4,5 и ЛПНП больше или равно 2,5 – у пациентов высокого риска, уровень холестерина больше или равно 4,0 и ЛПНП больше или равно 1,5 ммоль/л – у пациентов очень высокого риска.

Эффективность терапии оценивалась по достижению целевого офисного уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст. у лиц без СД, менее 140/85 мм рт. ст. – у лиц с СД), безопасность – по числу нежелательных явлений, зафиксированных после приема первой дозы препарата и способствовавших прекращению приема препарата, а также по количеству клинически выраженных нежелательных явлений.

Всем пациентам после отмены двойной АГТ назначали терапию фиксированной комбинацией (амлодипин/индапамид/периндоприл) в дозе 5/1,25/4 мг 1 раз в сутки в течение 4 нед. Прием препарата был рекомендован утром, независимо от приема пищи. Через 4 нед пациентам, не достигшим целевого уровня АД, доза увеличивалась до 10/2,5/8 мг. Период наблюдения за пациентом составил 12 нед.

Таблица 1. Характеристика обследуемых мужчин и женщин с АГ
Table 1. Characteristics of the examined men and women with arterial hypertension (AH)

Показатель	Мужчины (n=52)	Женщины (n=40)	p
Возраст, лет	56,6±4	55,6±4,6	0,897
Высшее образование, n (%)	31 (60)	21 (53)	0,638
Длительность АГ, лет	11,5±4,2	12,4±3	0,848
АГ 2-й степени, n (%)	8 (15)	14 (35)	0,052
АГ 3-й степени, n (%)	44 (85)	26 (65)	0,052
ИБС, n (%)	33 (63)	24 (60)	0,902
Табакокурение, n (%)	28 (54)	15 (38)	0,178
Ожирение, n (%)	32 (62)	27 (68)	0,710
Дислипидемия, n (%)	31 (60)	24 (60)	0,859
Метаболический синдром, n (%)	38 (73)	31 (78)	0,808
СД 2-го типа, n (%)	27 (52)	16 (40)	0,354
Офисное САД, мм рт. ст.	172±3,8	171±3,3	0,164
Офисное ДАД, мм рт. ст.	102±5,1	101±1,6	0,786
ЧСС, уд/мин	68,3±5,8	66,5±0,6	0,440

Таблица 2. Показатели офисного САД и ДАД у мужчин на фоне лечения
Table 2. Indicators of office SAP and DAP in men during treatment

Показатель	Мужчины (n=52)			Женщины (n=40)		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
САД, мм рт. ст.	171,8±3,8	132,7±8,1	<0,001	171,3±3,3	130,1±0,5	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	101,9±5,1	81,1±3,7	<0,001	100,5±1,6	80,3±1,1	<0,001
ЧСС, уд/мин.	68,3±5,7	67,8±6,2	<0,001	66,5±0,6	65,7±0,7	<0,001

Рис. 1. Динамика ночного САД у мужчин и женщин.
Fig. 1. Dynamics of night SAP in men and women.

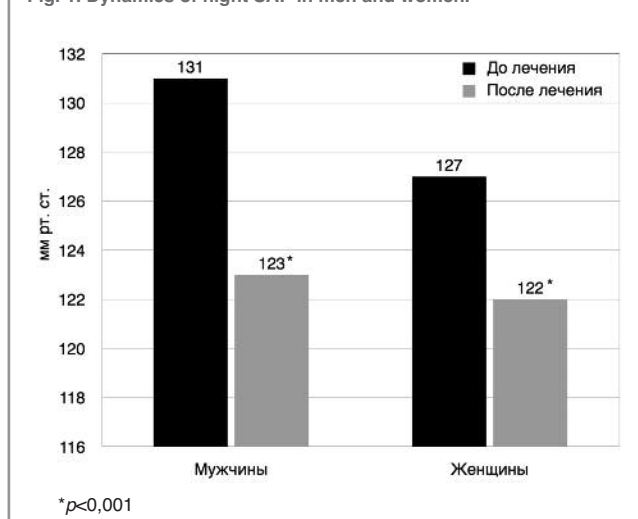
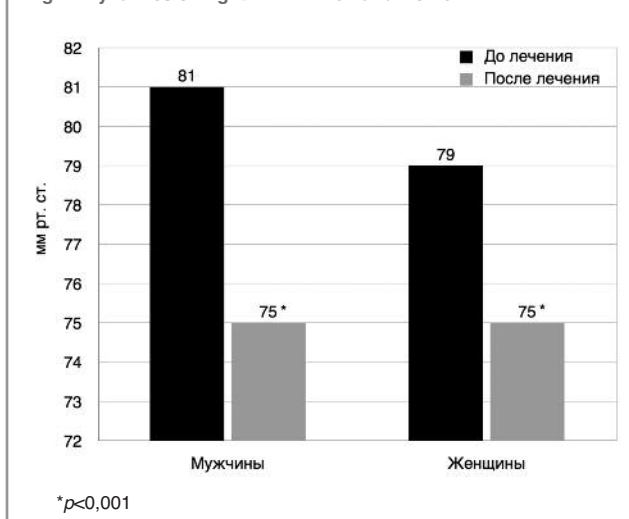


Рис. 2. Динамика ночного ДАД у мужчин и женщин.
Fig. 2. Dynamics of night DAP in men and women.



Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 10.0. Для описания количественных признаков с нормальным распределением использовали среднее±стандартное отклонение, для признаков с отличным от нормального распределения – медиану и межквартильный размах (25 и 75-й процентиля). Сравнение количественных признаков проводили по ранговому U-критерию Манна-Уитни, сравнение качественных – с использованием таблиц сопряженности 2×2 по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие 40 (43,5%) женщин и 52 (56,5%) мужчины, возраст которых составил $56,2 \pm 4,3$ года, длительность АГ – $11,8 \pm 3,7$ года.

АГ 2-й степени имела у 22 (24%), 3-й степени – у 70 (76%), ИБС – у 57 (62%), метаболический синдром – у 69 (75%), СД 2-го типа – у 43 (47%), дислипидемия – у 55 (60%), ожирение – у 59 (64%) пациентов. Регулярно курили 43 (47%) пациента.

Исходное офисное САД составило $171,6 \pm 3,6$ мм рт. ст., ДАД – $101,3 \pm 4,1$ мм рт. ст. частота сердечных сокращений (ЧСС) – $67,6 \pm 4,4$ уд/мин. В табл. 1 представлена характеристика мужчин и женщин, включенных в исследование.

На фоне 12-недельной АГТ фиксированной комбинацией (амлодипин/индапамид/периндоприл) САД снизилось на 40 мм рт. ст., ДАД – на 20,6 мм рт. ст. Целевые значения

Таблица 3. Показатели СМАД у мужчин и женщин на фоне лечения
Table 3. Indicators of daily blood pressure monitoring (DBPM) in men and women during treatment

Показатель	Мужчины (n=52)			Женщины (n=40)		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
Суточное САД, мм рт. ст.	149±6,1	132±5,8	<0,001	146±1,8	132±2,4	<0,001
Суточное ДАД, мм рт. ст.	90±3,7	82±2,8	<0,001	88±1,2	82±1,4	<0,001
Суточное ПАД, мм рт. ст.	59±2,5	50±4	<0,001	58±1,0	49,5±1,5	<0,001
Суточная вариабельность САД, мм рт. ст.	18,1±1,9	11,2±1,6	<0,001	17,7±0,8	11,3±1,9	<0,001
Суточная вариабельность ДАД, мм рт. ст.	12,3±1,7	9,3±1,3	<0,001	11,5±1,1	9,4±1,1	<0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст.	155±5,7	136±5,9	<0,001	153±2,0	136±3,4	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст.	93±3,9	85±2,4	<0,001	91±1,2	85±1,5	<0,001
Среднечасовое САД, мм рт. ст.	131±8,7	123±9,1	<0,001	127±1,1	122±2,1	<0,001
Среднечасовое ДАД, мм рт. ст.	81±3,8	75±4,6	<0,001	79±1,5	75±1,2	<0,001

Таблица 4. Прогностические показатели СМАД на фоне проводимой терапии
Table 4. Prognostic indicators of DBPM during treatment

Показатель	Мужчины			Женщины		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
ВУП САД, мм рт. ст.	53±5,9	38±10,3	<0,001	52,8±5,9	37,9±10,3	<0,001
ВУП ДАД, мм рт. ст.	34,5±7,9	31,5±5,5	0,009	32,5±5	31,8±3,4	0,864
СУП САД, мм рт. ст.	11,9±4,2	5,5±3,6	0,005	28,4±13	13,9±6,5	<0,001
СУП ДАД, мм рт. ст.	19,3±4,0	14,9±18,7	0,917	12,1±3,3	11,1±18,7	0,820
Индекс времени САД, %	86±4,1	39,6±20,5	<0,001	85±4,9	37,6±10,9	<0,001
Индекс времени ДАД, %	72±8,5	48,6±21	<0,001	71,8±6,5	43,2±7,3	<0,001

Таблица 5. Лабораторные показатели мужчин и женщин с АГ исходно и через 12 нед лечения
Table 5. Laboratory indicators of men and women with AH initially and after 12 weeks of treatment

Показатель	Мужчины			Женщины		
	исходно	через 3 мес	p	исходно	через 3 мес	p
Мочевина, ммоль/л	5,5±1,1	5,47±1,01	0,862	6,1±1,5	5,8±1,4	0,006
Креатинин, мкмоль/л	91±15,5	94,3±13,1	0,121	84,3±18,3	84,9±16,9	0,536
Мочевая кислота, мкмоль/л	328,6±51,8	373,8±97,1	<0,001	364,8±86,8	380,8±75,9	0,006
Холестерин, ммоль/л	5,36±0,7	5,17±0,7	0,108	5,94±1,02	5,6±0,99	0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,69±0,6	1,73±0,73	0,679	1,7±0,47	1,74±0,43	0,201
ЛПВП, ммоль/л	1,41±0,42	1,38±0,31	0,797	1,39±0,31	1,48±0,16	0,017
ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,97	3,07±0,78	0,674	3,04±0,86	3,14±0,73	0,066
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,97	5,29±1,6	0,298	5,4±1,8	4,85±1,1	0,001
Натрий, ммоль/л	142±3,8	141,4±4,4	0,658	142,4±3,2	138,1±2,8	<0,001
Калий, ммоль/л	4,21±0,51	4,24±0,48	0,095	4,31±0,52	4,35±0,47	0,618

клинического АД достигнута у 89 из 92 (97%) пациентов: у 40 (100%) женщин и у 49 (94%) мужчин. Показатели офисного САД и ДАД у мужчин и женщин на фоне тройной АГТ представлены в табл. 2.

Применение тройной фиксированной комбинации способствовало снижению у мужчин и женщин следующих показателей СМАД: суточного САД и ДАД, суточной вариабельности САД и ДАД, дневного САД и ДАД, ночного САД и ДАД. У мужчин снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. У женщин – величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД (табл. 3, 4).

На фоне проводимой терапии улучшились показатели ночного САД и ДАД как у мужчин (рис. 1), так и у женщин (рис. 2).

В процессе лечения и наблюдения за пациентами не было отмечено нежелательных побочных явлений как у мужчин, так и у женщин.

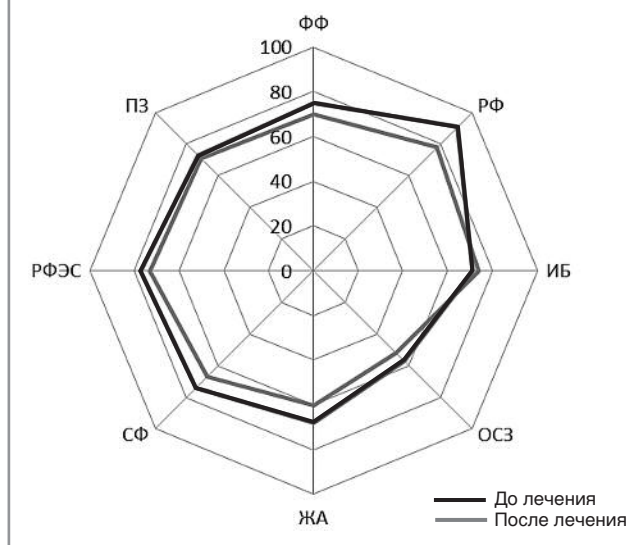
Лабораторные показатели пациентов с АГ исходно и через 12 нед лечения представлены в табл. 5.

Исходно ни у одного мужчины уровень мочевой кислоты не превышал значение более 420 мкмоль/л, в то время как у 50% женщин уровень мочевой кислоты превышал значение 360 мкмоль/л. В процессе лечения наблюдалось превышение этих показателей у 3 (5,8%) мужчин ($p=0,241$) и у 24 (60%) женщин ($p=0,500$).

Согласно опроснику MMSA-4 средний балл у мужчин исходно составил $1,8\pm0,98$, через 3 мес – $3,02\pm1,03$ ($p<0,001$), у женщин – исходно $1,6\pm0,74$, через 3 мес – $3,5\pm0,64$ балла ($p<0,001$), что свидетельствует об улучшении приверженности лечению как мужчин, так и женщин. Исходно привержены лечению были 3 (5,8%) мужчины и 4 (10%) женщины, через 3 мес лечения – 19 (37%) мужчин ($p=0,001$) и 22 (55%) женщины ($p<0,001$).

На фоне лечения тройной фиксированной комбинацией препаратов у мужчин отмечено улучшение физического компонента здоровья (физическое функционирование –

Рис. 3. Качество жизни у мужчин на фоне проводимой терапии.
Fig. 3. Quality of life in men during therapy.



ФФ) с $70 \pm 20,8$ до $75 \pm 20,6$ балла ($p < 0,001$), ролевого функционирования (РФ), обусловленного физическим состоянием, – с 78 ± 37 до $91 \pm 24,4$ балла ($p = 0,007$), снижение интенсивности боли (ИБ) – с $74 \pm 22,2$ до $70,9 \pm 20,6$ балла ($p = 0,784$), улучшение общего состояния здоровья (ОСЗ) – с $52 \pm 15,6$ до $57 \pm 15,6$ балла ($p = 0,394$), жизненной активности (ЖА) – с $59,5 \pm 12,3$ до $67,7 \pm 14,7$ балла ($p = 0,027$), социального функционирования (СФ) – с $66,7 \pm 22,3$ до $74,2 \pm 22,3$ балла ($p = 0,619$), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РФЭС), – с $73,2 \pm 42,9$ до $76,9 \pm 43,0$ балла ($p = 0,108$), состояния психического здоровья (ПЗ) – с $71 \pm 15,6$ до $72,9 \pm 14,5$ балла ($p = 0,637$); рис. 3.

У женщин отмечено улучшение ФФ с $51 \pm 25,4$ до $59 \pm 18,5$ балла ($p < 0,001$), РФ – с $45,2 \pm 36,2$ до $69,3 \pm 37,7$ балла ($p = 0,001$), снижение ИБ – с $58,2 \pm 20,7$ до $64,4 \pm 22,1$ балла ($p = 0,322$), улучшение ОСЗ – с $45,4 \pm 17,2$ до $50,2 \pm 19,9$ балла ($p = 0,153$), ЖА – с $51,6 \pm 16,1$ до $57,4 \pm 13,1$ балла ($p = 0,008$), СФ – с $54,8 \pm 19,5$ до $57,8 \pm 20,9$ балла ($p = 0,185$), РФЭС – с $49,6 \pm 43,7$ до $65 \pm 37,3$ балла ($p = 0,005$), ПЗ – с $62,4 \pm 17,7$ до $63,1 \pm 15,7$ балла ($p = 0,871$); рис. 4.

Отмечена большая степень приверженности лечению при наличии СД как у женщин ($p = 0,031$, $r = 0,34$), так и у мужчин ($p = 0,002$, $r = 0,43$).

Улучшению приверженности лечению у женщин в целом по группе способствовал регулярный прием препарата в одно и то же утреннее время ($p = 0,001$, $r = 0,88$), у мужчин – прием дозы препарата 5 мг + 1,25 мг + 4 мг ($p = 0,019$, $r = 0,32$).

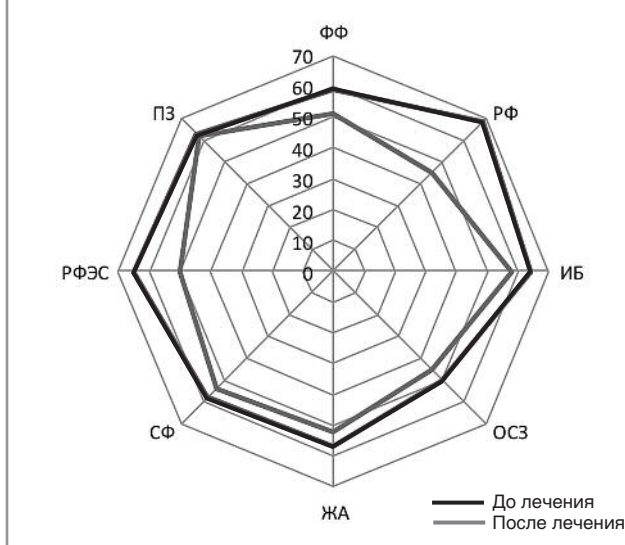
Повышение приверженности лечению коррелировало с улучшением суточной вариабельности ДАД как у женщин ($p = 0,026$, $r = 0,35$), так и у мужчин ($p = 0,028$, $r = -0,31$), и привело к улучшению качества жизни по показателю интенсивности боли ($p = 0,043$, $r = -0,38$) у женщин и изменению ВУП ДАД ($p = 0,005$, $r = -0,39$) – у мужчин.

Обсуждение

В мире у 1,4 млрд людей имеется АГ, из которых у менее чем 1/2 она не контролируется должным образом, что ассоциировано с высокой летальностью, достигая более 10 млн человек в год [9].

Эффективный контроль уровня АД позволяет достичь снижения показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, риска развития осложнений и улучшения качества жизни пациентов. К сожалению, несмотря на определенные достижения в снижении смертности в нашей стране в последние годы, Россия остается в ряду стран с высоким уровнем смертности в Европе [10].

Рис. 4. Качество жизни у женщин на фоне проводимой терапии.
Fig. 4. Quality of life in women against the background of therapy.



Недавно представленные результаты С.А. Шальной и соавт. показали гендерные различия ассоциаций факторов риска с причинами смерти в когортах российских мужчин и женщин, обследованных в 1975–2001 гг. [11]. Анализ возрастной динамики рисков смерти на 1000 человеко-лет наблюдения свидетельствовал о том, что мужчины статистически значимо чаще умирали от ИБС, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых причин, в то время как женщины – от инсульта. Обращал на себя внимание тот факт, что высокий уровень АД выступал в качестве фактора риска и смертности от ИБС, инсульта, сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин как у мужчин, так и у женщин. Выявленные гендерные различия и некоторые особенности ассоциаций факторов риска с причинами летальности свидетельствуют о необходимости гендерной профилактики и лечения многих жизнеугрожающих факторов риска и заболеваний, в частности АГ.

Одной из ведущих причин низкого уровня контроля АГ является прием большинством пациентов антигипертензивных препаратов в виде монотерапии, хотя существуют доказательства в пользу того, что большинство пациентов с АГ должны принимать 2 и более препаратов для оптимального контроля АД.

Последние рекомендации, посвященные ведению пациентов с АГ, акцентируют внимание на необходимости комбинированной АГТ большинству пациентов, включая лиц с АГ 2–3-й степени, независимо от риска сердечно-сосудистых осложнений, с достижением целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст. у всех пациентов.

Ведущим подходом к лечению этой категории пациентов является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в одной таблетке (single-pill therapy), что может улучшить контроль АД без повышения риска развития нежелательных явлений и предотвратить миллионы смертей от инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений неконтролируемой АГ [12]. Сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретика и блокатора медленных кальциевых каналов является предпочтительным и безопасным у многих пациентов [13]. К тому же в лечении больных с АГ необходимо не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной и важной целью лечения. При этом выбор антигипертензивного препарата в любой клинической ситуации должен быть обусловлен его высокой эффективностью, хорошей переносимостью и безопасностью, особенно на фоне сопутствующих заболеваний.

Наше исследование было посвящено изучению антигипертензивной эффективности и приверженности лечению фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ, средний возраст которых составил 56,2 года, длительность АГ – 11,8 года. В основном это были пациенты с АГ 3-й степени (76%), исходным офисным уровнем САД $171,6 \pm 3,6$ мм рт. ст., ДАД – $101,3 \pm 4,1$ мм рт. ст., ЧСС – $67,6 \pm 4,4$ уд/мин. У большинства пациентов имелись ИБС (62%), метаболический синдром (75%), СД 2-го типа (47%), дислипидемия (60%), ожирение (64%). Практически 1/2 пациентов курили. Мужчины и женщины, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, уровню образования, длительности АГ, факторам риска, сопутствующей патологии, офисным показателям АД и ЧСС.

На фоне терапии фиксированной комбинацией антигипертензивных препаратов наблюдалось статистически значимое снижение уровня САД, ДАД и ЧСС, при этом целевые значения были достигнуты у 100% женщин и у 94% мужчин. Сравнивая эффективность фиксированной и свободной комбинированной терапии, М. Bronsert и соавт. показали более выраженный антигипертензивный эффект при приеме фиксированной комбинации в плане снижения САД ($-5,3$ мм рт. ст.; 95% ДИ от $-6,5$ до $-4,1$) и ДАД ($-4,1$ мм рт. ст. 95% ДИ: от $-4,8$ до $-3,4$) по сравнению со свободной комбинацией препаратов [14].

Применение тройной фиксированной комбинации способствовало снижению у мужчин и женщин суточного, дневного, ночного уровня САД и ДАД, суточной вариабельности САД и ДАД. У мужчин снизилась величина утреннего подъема САД и ДАД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. У женщин – величина утреннего подъема САД, скорость утреннего подъема САД, индекс времени САД и ДАД. Обращает на себя внимание и снижение ночного АД как независимого фактора риска неблагоприятных исходов [15].

Хорошо известен факт, что ночное снижение АД сопряжено с изменением барорецепторной чувствительности. Помимо этого, недостаточное его снижение нередко обусловлено рядом других факторов: вегетативной дисфункцией, влиянием эпизодов обструктивного апноэ во сне, что нередко наблюдается у пациентов с АГ и особенно ожирением [16]. Кроме того, метаболические расстройства также вносят свой вклад в изменение ночного снижения АД, тем более что в нашем исследовании 62% мужчин и 68% женщин имели ожирение, 73% мужчин и 78% женщин – метаболический синдром, 54% мужчин и 38% женщин курили.

В некоторой степени выраженный антигипертензивный эффект фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл у амбулаторных пациентов с неконтролируемой АГ можно объяснить повышением приверженности лечению.

В докладе Всемирной организации здравоохранения «Приверженность длительной терапии, доказательство действенности», опубликованном в 2003 г. [17], приверженность лечению рассматривается как «степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении регулярности приема препарата, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур». Приверженность лечению является наиболее важным компонентом многих терапевтических программ, а ее отсутствие в последние годы расценивается как независимый фактор риска госпитализаций и неблагоприятного прогноза [18].

Целью ретроспективного анализа, проведенного A. Vaggarly и соавт. [19], явилась оценка степени удержания на комбинированной АГТ (диуретики, β -адреноблокаторы,

ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов) 4544 пациентов (66% женщин) с впервые диагностированной АГ. Удержание на терапии (продолжительность времени, в течение которого пациент продолжает принимать препарат) и расчетный процент времени приема препаратов пациентом оценивали на протяжении 6 и 12 мес. Исходно 33% пациентов получали монотерапию, 11% – 2 и более лекарственных препарата, 8% – фиксированные комбинации, 48% – не лечились. Спустя 1 год 62% пациентов не принимали лекарственных препаратов. Удержание на терапии колебалось от 26 до 42% к 6-му месяцу и от 14 до 28% – к 12-му месяцу лечения. Пропорция лиц, приверженных лечению (расчетный показатель 80% и выше), колебалась от 43 до 60% к 6-му месяцу лечения и от 25 до 42% – к 12-му месяцу лечения. Интересно, что полученные в исследовании данные соответствуют результатам B. Bloom [20], который еще в 1998 г. свидетельствовал о приверженности терапии практически 1/2 пациентов с АГ. Помимо этого, среди пациентов, которые лечились, 1/2 прекратила лечение уже через 1 год. Эти результаты и данные других исследователей иллюстрируют необходимость усиления мер по повышению приверженности лечению за счет как образовательных мероприятий, направленных на повышение информированности пациентов о необходимости лечения, так и более широкого применения фиксированных комбинаций.

АГ представляет собой многофакторное заболевание, а сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, дополняя друг друга, позволяет оптимально влиять на разные патогенетические механизмы. Комбинация препаратов с разным механизмом действия обеспечивает не только снижение АД до целевого уровня, но и положительно влияет на метаболические процессы, органопротекцию и коррекцию модифицируемых факторов риска. Кроме того, рациональный подбор компонентов создаст предпосылки для назначения препарата один раз в сутки, что имеет принципиальное значение для повышения приверженности лечению.

В процессе наблюдения за пациентами нами отмечено улучшение приверженности как у мужчин ($p < 0,001$), так и у женщин ($p < 0,001$): если исходно привержены лечению были 5,8% мужчины и 10% женщин, то через 3 мес лечения – 37% мужчин ($p = 0,001$) и 55% женщин ($p < 0,001$). Мы отметили, что при наличии СД приверженность лечению была выше и у мужчин, и у женщин. Однако регулярный утренний прием препарата у женщин и прием исходной дозы у мужчин коррелировал с улучшением приверженности лечению, что приводило к улучшению суточной вариабельности ДАД и качества жизни.

Интерес к оценке качества жизни пациентов с АГ сохраняется на достаточно высоком уровне, поскольку комплексная оценка позволяет изучить как тяжесть клинического состояния, так и эффективность терапии более прицельно. Для достижения положительного эффекта АГТ важно достигнуть приверженности пациента лечению, которая повышается не только при улучшении клинических симптомов заболевания и нормализации уровня АД, но и при улучшении качества жизни. Качество жизни – это интегральный показатель, который определяется многими факторами: возрастом, сопутствующей патологией, профессией, уровнем образования, наличием семьи. Правильно подобранная эффективная АГТ позволяет существенно улучшить приверженность лечению и качество жизни пациентов.

Лечение тройной фиксированной комбинацией препаратов приводило к статистически значимому улучшению показателей, охватывающих практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность, психологические способности, способность к социальным контактам), в то время как у муж-

чин прием этой комбинации благоприятно воздействовал лишь на физическое самочувствие. Положительное влияние данной комбинации препаратов на психологическую сферу у женщин, возможно, связано с влиянием ИАПФ на активность ангиотензина II и опиоидных пептидов (β -эндорфинов) в центральной нервной системе и на центральную катехоламинергическую функцию. Улучшение физического компонента (как у мужчин, так и у женщин) можно объяснить нормализацией исходно повышенного АД, тем более что при АГ в наибольшей степени страдает именно физический компонент здоровья и возникают ограничения для выполнения повседневной работы.

Следует отметить, что в исследовании БОЛЕРО минимально значимое повышение качества жизни отметили более 1/2 больных с АГ, причем этот результат был достигнут у 54% женщин и у 49% мужчин ($p=0,033$). Минимально значимое улучшение качества жизни чаще наблюдалось у лиц более молодого и среднего возраста при нормальном индексе массы тела. Кроме того, у женщин, но не у мужчин, улучшение качества жизни отмечалось при более выраженном снижении ЧСС; применении в комплексной терапии блокаторов медленных кальциевых каналов; отсутствии ИБС в анамнезе; исходно низкой физической активности [21].

Поскольку показано предпочтение приема фиксированных над свободными комбинациями антигипертензивных препаратов во многих отдельных исследованиях, недавний систематический обзор публикаций в системах PubMed, Web of Science, Cochrane databases подтвердил эти данные. Проанализирован 301 абстракт, 26 исследований и 2 метаанализа, из которых 12 исследований были включены в текущий метаанализ и 3 исследования – в краткий обзор. Фиксированная комбинированная терапия способствовала статистически значимому повышению приверженности лечению и ее сохранению по сравнению со свободными комбинациями препаратов (отношение шансов 1,47, 95% ДИ 1,23–1,74; $p<0,001$). К тому же было показано, что высокая приверженность лечению приводила к снижению риска сердечно-сосудистых событий и была сопряжена с удобством и простотой применения, титрацией дозы и соблюдением режима приема [22].

Аналогичные данные получены в исследовании N. Kunitaгаи и соавт., согласно которым лучшее снижение уровня АД, по данным СМАД, было достигнуто при приеме фиксированной, а не свободной комбинации препаратов, что сопровождалось повышением приверженности лечению ($p<0,01$) [23].

Одной из задач нашего исследования была оценка безопасности назначаемого препарата. В результате приема фиксированной комбинации у больных, находившихся под нашим наблюдением, не отмечено выраженных побочных эффектов, включая сухой кашель, типичный для ИАПФ, и периферические отеки, а также негативных изменений самочувствия как у мужчин, так и у женщин. Возможно, это обусловлено тем, что пациенты не идентифицировали побочные эффекты терапии и действительно хорошо переносили назначенное лечение. Также немаловажным фактором является блокада контррегуляторных механизмов: назначение фиксированной комбинации препаратов разных классов может компенсировать их побочные эффекты, в частности, уменьшить выраженность периферических отеков, возникающих вторично на фоне приема блокаторов медленных кальциевых каналов.

Наши данные согласуются с данными других исследователей, согласно которым у небольшого числа пациентов отмечены нежелательные явления. В международное многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование были рандомизированы 148 пациентов в возрасте 18 лет и старше с неконтролируемой АГ: 75 пациентов вошли в группу приема периндоприла 5 мг/инда-

памида 1,25 мг/амлодипина 5 мг и 73 – в группу приема периндоприла 5 мг/индапамида 1,25 мг + амлодипина 5 мг. Средний возраст пациентов составил 56 лет, 44% из них были в возрасте 60 лет и старше, 53% – женщины. Длительность АГ составила 99 (2–471) мес, семейный анамнез АГ имелся у 70% пациентов, курили 18% пациентов. Завершили исследование 134 пациента: 70 – в группе приема тройной фиксированной комбинации, 64 – тройной свободной комбинации. Длительность лечения составила 82,2 $\pm$ 13,8 дня, при этом у всех пациентов была отмечена хорошая приверженность лечению (97,6 $\pm$ 6,4%) и контроль АД. Безопасность лечения оценивалась у всех пациентов на протяжении исследования. Нежелательные явления зафиксированы у 18,7% пациентов 1-й группы и у 21,9% – 2-й группы. Наиболее частые нежелательные явления в 1-й группе были гипокалиемия (2,7%) и назофарингит (2,7%), во 2-й – гиперурикемия, гиперкалиемия и повышение уровня мочевины (по 2,7% на каждый случай). Сообщений о кашле или периферических отеках зарегистрировано не было. Таким образом, вероятность развития нежелательных явлений была крайне низкой, и лишь по одному человеку из каждой группы пришлось завершить исследование по этой причине [24].

В нашем исследовании трехкомпонентная фиксированная комбинация (амлодипин/индапамид/периндоприл) показала метаболическую нейтральность, не оказывая выраженного изменения липидного профиля и глюкозы у мужчин, но приводя к улучшению этих показателей у женщин. Однако наблюдалось статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин. Хотя у мужчин превышение этого показателя на фоне лечения не достигло 420 мкмоль/л, в отличие от женщин, у которых этот показатель превысил 360 мкмоль/л. Несмотря на эти лабораторные изменения, клинически выраженные приступы подагры в процессе наблюдения за пациентами зафиксированы не были.

Изменение уровня мочевой кислоты у этой категории пациентов вполне закономерно, поскольку к гиперурикемии ведет любое нарушение метаболизма мочевой кислоты: повышение ее синтеза; нарушение экскреции почками или сочетание этих двух процессов. В большинстве случаев, в частности при АГ, ИБС, избыточной массе тела, повышение уровня мочевой кислоты обусловлено уменьшением урикозурической функции почек. Ряд лекарственных препаратов, таких как тиазидные диуретики, могут также вызывать изменение уровня мочевой кислоты в крови. В возникновении гиперурикемии, гиперлипидемии, ожирения невозможно отрицать и влияния внешней среды, характера пищевого рациона, фармакологических назначений, что имеет важное значение при коррекции лечения. К тому же многолетние исследования подтверждают, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови выше у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, сопутствующей ИБС и неконтролируемой АГ, чем в группе здоровых лиц [25].

Заключение

Применение фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой АГ обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых уровней АД на фоне 12-недельной терапии у 97% пациентов (у 100% женщин и у 94% мужчин) при удовлетворительном профиле безопасности и метаболической нейтральности. В нашем исследовании продемонстрирована способность комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла повышать приверженность лечению мужчин и женщин с неконтролируемой АГ и улучшать показатели, охватывающие практически все составляющие качества жизни у женщин (физическое самочувствие, работоспособность,

психологические способности, способность к социальным контактам), и физическое самочувствие – у мужчин, что позволяет рассматривать данную комбинацию в качестве препарата выбора при неконтролируемой АГ как у мужчин, так и у женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019. DOI: 10.1016/S1473-4422(19)30034-1
- Самородская И.В., Андреев Е.М., Зарат'янц О.В. и др. Показатели смертности населения старше 50 лет от цереброваскулярных болезней за 15-летний период в России и США. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (2): 15–24. [Samorodskaja I.V., Andreev E.M., Zarat'jants O.V. i dr. Pokazateli smernosti naselenija starshe 50 let ot tserebrovaskuliarnykh boleznei za 15-letnij period v Rossii i SShA. *Nevrologija, neiropsikhiatrija, psichosomatika*. 2017; 9 (2): 15–24 (in Russian).]
- Shah R, Wilkins E, Nichols M et al. Epidemiology report: trends in sex-specific cerebrovascular disease mortality in Europe based on WHO mortality data. *Eur Heart J* 2019; 40: 755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy378.
- Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективности контроля артериального давления в Европейской части РФ. *Кардиология*. 2019; 59 (1S): 34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445 [Badin Ju.V., Fomin I.V., Belenkov Ju.N. i dr. EPOKHA-AG 1998–2017 gg.: dinamika rasprostranennosti, informirovannosti ob arterial'noi gipertonii, okhvate terapije i effektivnogo kontrolya arterial'nogo davlenija v Evropejskoi chasti RF. *Kardiologija*. 2019; 59 (1S): 34–42. DOI: 10.18087/cardio.2445 (in Russian).]
- Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: Eur Heart Network, 2017.
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39 (33): 3021–104. https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24 (1): 67–74.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of populationbased studies from 90 countries. *Circulation* 2016; 134: 441–50.
- Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин в 2000–2016 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 77–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83 [Shal'nova S.A., Drapkina O.M. Trendy smernosti ot boleznei sistemy krovoobrashchenija i zlo-kachestvennykh novoobrazovanij u rossijskikh muzhchin i zhenshchin v 2000–2016 gg. *Ratsional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2019; 15 (1): 77–83. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83 (in Russian).]
- Шальнова С.А., Капустина А.В., Деев А.Д., Баланова Ю.А. Факторы, ассоциированные с основными причинами смерти в России. Данные многолетнего проспективного исследования 1977–2001 гг. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019; 15 (1): 4–16. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16 [Shal'nova S.A., Kapustina A.V., Deev A.D., Balanova Ju.A. Faktory, assotsirovannye s osnovnymi prichinami smerti v Rossii. *Dannye mnogoletnego prospektivnogo issledovanija 1977–2001 gg. Ratsional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2019; 15 (1): 4–16. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-4-16 (in Russian).]
- Kishore S, Salam A, Rodgers A et al. Fixed-dose combinations for hypertension. *Lancet* 2018; 392: 819–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31814-2
- Williams B, Mancia G, Spiering W et al. Authors/Task Force Members. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36 (10): 1953–2041.
- Bronsert M, Henderson W, Valuck R et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study. *J Am Board Fam Med* 2013; 26: 529–38.
- Parati G, Stergiou G, O'Brien E et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2014; 32: 1359–66.
- Ernst G, Bosio M, Salvado A. c Difference between apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI): proportional increase associated with degree of obesity. *Sleep Breath* 2016; 4 (20): 1175–83.
- Sabaté E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
- Shin S, Song H, Oh S et al. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2013; 36 (11): 1000–5.
- Baggarly A, Kemp R, Wang X, Magoun A. Factors associated with medication adherence and persistence of treatment for hypertension in a Medicaid population. *Res Soc Administrative Pharm* 2014; 10: e99–e112.
- Bloom B. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 671–81.
- Глезер М.Г., Сайгилов Р.Т. Эффективность лечения артериальной гипертензии индапамидом замедленного высвобождения у мужчин и женщин в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа. Результаты программы БОЛЕРО. Проблемы женского здоровья 2008; 3 (4): 5–13. [Glezer M.G., Saigitov R.T. Effektivnost' lechenija arterial'noi gipertonii indapamidom zamedlenno-go vysvobozhdenija u muzhchin i zhenshchin v zavisimosti ot nalichija sakharnogo diabet-a 2-go ti-pa. *Rezultaty programmy BOLERO. Problemy zhenskogo zdorov'ja* 2008; 3 (4): 5–13. (in Russian).]
- Kawalec P, Holko P, Gawin M, Pilc A. Effectiveness of fixed-dose combination therapy in hypertension: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2018; 14 (5): 1125–36. DOI: 10.5114/aoms.2018.77561
- Kumagai N, Onishi K, Hoshino K et al. Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013; 35: 355–60.
- Nedogoda S, Stojanov V. Single-Pill Combination of Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Patients with Uncontrolled Hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol Ther* 2017; 6 (1): 91–104. DOI: 10.1007/s40119-017-0085-7
- Landolfo M, Borghi C. Hyperuricaemia and vascular risk: the debate continues. *Curr Opin Cardiol* 2019; Mar 28. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000626

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ларина Вера Николаевна – д-р мед. наук, зав. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Орлов Денис Александрович – аспирант каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-8880>

Свиридова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-1507>

Vera N. Larina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: larinav@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7825-5597>

Denis A. Orlov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0994-8880>

Irina V. Sviridova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0965-1507>

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2019