

Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

Т.Е. Морозова[✉], Т.Б. Андрущишина, И.Ю. Юдина

ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Артериальная гипертензия остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума. Все большее число пациентов получают комбинированную антигипертензивную терапию для достижения целевых цифр артериального давления, расширяются показания для комбинированной терапии в дебюте лечения. Постоянно растет рынок фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. В статье приведен обзор ФК, зарегистрированных в Российской Федерации, рассматриваются клинические ситуации для преимущественного назначения той или иной ФК. Более подробно анализируются ФК, включающие блокатор рецепторов ангиотензина II и диуретики, в частности, обсуждаются преимущества ФК, включающих блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан и гидрохлоротиазид.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, рациональная фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, тиазидные диуретики, гидрохлоротиазид, блокатор рецепторов ангиотензина II, кандесартан, обзор.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б., Юдина И.Ю. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Обзор фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 58–63.

Combined pharmacotherapy of arterial hypertension. Overview fixed combination antihypertensive drugs

T.E. Morozova[✉], T.B. Andrushchishina, I.Yu. Yudina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Hypertension remains the cornerstone of the cardiovascular continuum. An increasing number of patients receive a combination antihypertensive therapy to achieve target blood pressure, expanding indications for combination therapy at the onset of treatment. Constantly growing market of fixed combinations (FC) of antihypertensive drugs. The article gives an overview of the FC, registered in the Russian Federation, discussed the clinical situation for the preferential destination of a FC. A more detailed analysis of FC comprising the angiotensin II receptor blocker and diuretics, in particular, discusses the benefits of FC comprising angiotensin II receptor blocker candesartan and hydrochlorothiazide.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, rational pharmacotherapy, combined pharmacotherapy, a fixed combination, thiazide diuretics, hydrochlorothiazide, angiotensin II receptor blocker, candesartan, review.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Andrushchishina T.B., Yudina I.Yu. Combined pharmacotherapy of arterial hypertension. Overview fixed combination antihypertensive drugs. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 58–63.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении последних десятилетий остается краеугольным камнем сердечно-сосудистого континуума и является важнейшим фактором, обуславливающим развитие и прогрессирование различных кардиоваскулярных событий [1–4]. Несмотря на широкий выбор современных лекарственных препаратов, обладающих высокой антигипертензивной эффективностью, органопротективными свойствами и влиянием на прогноз, не утрачивает своей актуальности проблема недостаточного контроля уровня артериального давления (АД) у большинства пациентов, страдающих АГ. Причины этого многочисленны и разнообразны, и одной из них является недостаточная приверженность пациентов антигипертензивной терапии, что неблагоприятно сказывается на риске развития кардиоваскулярных осложнений [5, 6].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для проведения комбинированной фармакотерапии и более широкого использования фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (АГП), количество которых на фармацевтическом рынке неуклонно растет.

Проведение комбинированной терапии больным АГ представляется оправданным и обоснованным также и в силу того, что по механизмам развития и становления АГ является многофакторным заболеванием и сочетание лекарственных средств с разным механизмом действия, взаимодополняющих друг друга, позволяет оптимально воздействовать на различные патогенетические механизмы АГ.

Рациональная комбинация лекарственных средств подразумевает использование препаратов из различных

классов с разным механизмом действия с целью получения дополнительного гипотензивного эффекта и снижения риска развития нежелательных явлений. Сочетание препаратов с различным механизмом действия также может уменьшить изменения в тканях, по-разному влияя на механизмы повреждения органов-мишеней – сердца, сосудов и почек.

В основе эффективности комбинированной терапии лежит воздействие на разные патогенетические механизмы, взаимодополняющие друг друга. Каждая из групп АГП имеет свои преимущества и особенности применения в клинике внутренних болезней. Существенных различий по антигипертензивной эффективности между этими группами препаратов нет. Основные отличия касаются частоты и характера побочных эффектов, а также способности препаратов влиять на выживаемость и заболеваемость больных АГ. Препараты всех этих групп можно использовать для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, однако на выбор препарата влияет множество факторов как клинического, так и социально-экономического характера.

Согласно современным международным и российским рекомендациям, при выборе комбинаций АГП следует руководствоваться алгоритмом, представленным на рисунке.

Наиболее **рациональными** и самыми распространенными на сегодняшний день являются комбинации препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), с диуретиками или с антагонистами кальция (АК), которые являются и наиболее перспективными в терапии больных АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, органопротективным свойствам, безопасности и хорошей переносимости компонентов. Эффективность подобных комбинаций доказана в значительном количестве круп-

ных клинических исследований и колеблется в пределах 69–87%.

Из **возможных** комбинаций (не являющихся первой линией терапии, но и не запрещенных) стоит отметить сочетание блокатора РААС и β-адреноблокатора (β-АБ) – оно необходимо при наличии у пациента ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. В формате ФК такие сочетания в настоящее время не представлены, в свободной комбинации же их используют у 37,4% пациентов. Другие сочетания из группы «возможных» встречаются сравнительно редко.

ФК лекарственных средств

В настоящее время в арсенале врача имеется большое количество ФК АГП, преимуществами которых являются простота назначения и титрования дозы, повышение эффективности лечения и более частое достижение целевого АД, удобство для пациента, улучшение приверженности больному лечению, а также фармакоэкономические преимущества – улучшение соотношения стоимость/эффективность [7, 8]. Благодаря этому частота назначения ФК постепенно растет: с 12% в 2008 г. (исследование ПИФАГОР III) до 19,3% в 2013 г. [9, 10]. Вместе с этим возрастает и необходимость дифференцированного выбора отдельных ФК.

Далее мы рассмотрим различные ФК, представленные на отечественном фармацевтическом рынке, и рациональные принципы их выбора.

Возможные комбинации антигипертензивных лекарственных средств. Зеленые сплошные линии – предпочтительные комбинации, зеленые пунктирные линии – целесообразные комбинации (с некоторыми ограничениями), черные пунктирные линии – возможные, но менее изученные комбинации, красная сплошная линия – нерекомендуемая комбинация [2, 3].

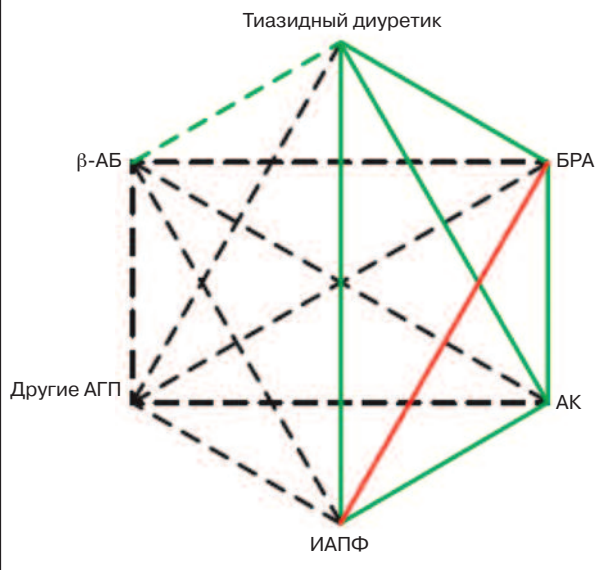


Таблица 1. ФК ИАПФ + диуретик, зарегистрированные в Российской Федерации

ИАПФ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Эналаприл	ГХТ	Ко-ренитек	20/12,5
		Энап Н, НЛ, НЛ20	10/25, 10/12,5, 20/12,5
		Берлиприл плюс	10/25
		Приленап	10/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, НЛ	10/12,5, 20/12,5, 10/25
		Эналаприл Н, Эналаприл-Акри НЛ	10/25, 10/12,5
		Рениприл ГТ	10/12,5
		Эналаприл/Гидрохлортиазид-Тева	20/12,5, 10/25
Энафарм Н	10/25		
Эналаприл	Индапамид	Энзискс, Энзискс дуо, Энзискс дуо форте	10/2,5, 10/2,5, 20/2,5
Лизиноприл	ГХТ	Ко-диротон	10/12,5, 20/12,5
		Ирузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
		Зониксем НД	20/25, 10/12,5
		Лизиноприл Н	20/12,5
		Лизинотон Н	10/12,5, 20/12,5, 20/25, 20/12,5
		Лизоретик	10/12,5, 20/12,5
		Листрил Плюс	5/12,5
		Литэн Н	10/12,5, 20/12,5
Скоприл Плюс	20/12,5, 20/25		
Каптоприл	ГХТ	Капозид	50/25
Фозиноприл	ГХТ	Фозинотек Н*	20/12,5
		Фозид 20	20/12,5
		Фозикард Н	20/12,5
Хинаприл	ГХТ	Аккузид	10/12,5, 20/12,5, 20/25
Периндоприл	Индапамид	Ко-Перинева	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5
		Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте	2,5/0,625, 5/1,25, 10/2,5
		Периндид	2/0,625, 4/1,25
		Периндоприл плюс Индапамид	2/0,625, 4/1,25, 8/2,5

Таблица 2. ФК БРА + диуретик, зарегистрированные в РФ

БРА	Диуретик	Торговое название	Дозировки, мг
Азилсартан	Хлоталидон	Эдарби Кло	40/12,5, 40/25
Валсартан	ГХТ	Ко-Диован	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Вальсакор Н80, Н160, НД160	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Дуопресс	80/12,5, 160/12,5
Ирбесартан	ГХТ	Валз Н	80/12,5, 160/12,5, 160/25
		Коапровель	150/12,5, 300/12,5, 300/25
Ирбесартан	ГХТ	Ибертан Плюс	150/12,5, 300/12,5, 300/25
		Атаканд Плюс	16/12,5
Кандесартан	ГХТ	Кандекор Н 8, Н 16, Н 32, НД 32	8/12,5, 16/12,5, 32/12,5, 32/25
		Ордисс Н	16/12,5, 32/12,5, 32/25
		Гизаар	50/12,5, 100/12,5
Лозартан	ГХТ	Лориста Н, НД, Н 100	50/12,5, 100/25, 100/12,5
		Лозап Плюс	50/12,5
		Лозартан/Гидрохлортиазид-Тева	50/12,5, 100/25
		Лозарел Плюс	50/12,5, 100/25
		Лозартан-Н Канон	50/12,5
		Презартан Н*	50/12,5
		Кардомин плюс-сановель*	50/12,5
		Лозартан-Н Рихтер	50/12,5, 100/25
		Симартан Н	25/12,5
		Вазотенз Н	50/12,5
		Блоктран ГТ	50/12,5
Олмесартан	ГХТ	Кардосал плюс	20/12,5, 20/25
Телмисартан	ГХТ	МикардисПлюс	40/12,5, 80/12,5, 80/25
Эпросартан	ГХТ	Теветен плюс	600/12,5

Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирующих активность РААС, с диуретиками.

ФК на основе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)/блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретиков (табл. 1) – один из наиболее обоснованных и эффективных вариантов комбинированной терапии, обеспечивающей воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию РААС. Гипокалиемия и стимуляция РААС, наблюдаемые при лечении диуретиками, нивелируются одновременным приемом ИАПФ (БРА).

Комбинации ИАПФ и диуретика обеспечивают высокую органопротекцию, что доказано в многочисленных клинических исследованиях.

Широкое распространение в клинической практике имеет комбинация ИАПФ периндоприла с индапамидом, которая имеет большую доказательную базу, свидетельствующую о ее высоком органопротективном потенциале и влиянии на прогноз. Далеко не последнюю роль в этом играет индапамид, который, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагландина в эндотелии и простагландина E₂ в почках и благоприятным метаболическим профилем, а также, по данным экспериментальных исследований, влияет на массу миокарда левого желудочка за счет уменьшения объема кардиомиоцитов и перикардиального фиброза.

Среди комбинаций **БРА с диуретиками** преобладают сочетания различных сартанов с гидрохлортиазидом (ГХТ) и одна комбинация с хлоталидоном. Анализируя существующие ФК БРА, следует отметить, что не во всех

из них используется адекватное соотношение БРА/диуретик. Так, например, сочетание лозартан/ГХТ 25/12,5 мг не позволяет реализоваться благоприятным органопротективным эффектам лозартана, а при увеличении дозы (повышении числа принимаемых таблеток) доза ГХТ превысит рекомендуемую экспертами, что может вызвать неблагоприятные метаболические эффекты и скажется на безопасности и переносимости. С этих позиций предпочтение следует отдавать препаратам, содержащим высокую дозу сартана в сочетании с 12,5 мг ГХТ.

Сегодня на российском рынке доступна комбинация, в состав которой входит 16 или 32 мг кандесартана и 12,5 мг ГХТ. Следует отметить, что сам по себе кандесартан обладает особенностями, которые отличают его от других представителей класса БРА и в итоге определяют его свойства. В частности, у кандесартана очень высокий показатель селективности к ангиотензиновым рецепторам 1-го типа (AT₁-рецепторам), который составляет более 10 000:1, что больше, чем у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (>1000:1) [11–14]. Кандесартан прочно связывается с AT₁-рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними. По способности вытеснять ангиотензин II (AT II) из связи с AT₁-рецепторами человека кандесартан превосходит другие блокаторы AT₁-рецепторов. Сила вытеснения AT II у разных AT₁-блокаторов убывает в такой последовательности: кандесартан>EXP-3174>ирбесартан>лозартан [15, 16]. Избыток AT II не может вытеснить кандесартан из связи с AT₁-рецепторами. Это дает основание предполагать, что кандесартан, как и валсартан и ирбесартан, вызывает необратимую (непреодолимую) блокаду AT₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT₁-рецепторами.

Таблица 3. ФК ИАПФ+АК, зарегистрированные в РФ

ИАПФ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Лизиноприл	Амлодипин	Экватор	10/5, 20/5, 20/10
		Эквакард	5/5, 10/5
Периндоприл	Амлодипин	Престанс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
		Дальнева	4/5, 4/10, 8/5, 8/10
Эналаприл	Лерканидипин	Корипрен	10/10, 20/10
	Нитрендипин	Энанорм	10/20
Рамиприл	Амлодипин	Эгипресс	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
	Фелодипин	Триапин	2,5/2,5, 5/5
Трандолаприл	Верапамил	Тарка	2/180

Таблица 4. ФК БРА+АК, зарегистрированные в РФ

БРА	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Валсартан	Амлодипин	Эксфорж	80/5, 160/5, 160/10
		Вамлосет	80/5, 160/5, 160/10
		Амлодипин+валсартан	80/5, 160/5, 160/10
Лозартан	Амлодипин	Амзаар	50/5, 100/5
		Лортенза	50/5, 50/10, 100/5, 100/10
Ирбесартан	Амлодипин	Апроваск	150/5, 150/10, 300/5, 300/10
Телмисартан	Амлодипин	Твинста	40/5, 80/5, 80/10

Также характерным является высокая липофильность, благодаря которой кандесартан может легко проникать в ткани и ослаблять эффекты активации не только циркулирующей, но тканевых (локальных) компонентов РААС. Именно благодаря высокой липофильности и прочности связи с AT₁-рецепторами кандесартан медленнее элиминируется из сосудистой стенки, чем из плазмы крови.

Все эти особенности в итоге определяют и детерминируют клинические эффекты кандесартана, в частности его выраженное и длительное антигипертензивное действие [17, 18].

Высокая антигипертензивная эффективность кандесартана имеет большую доказательную базу. В целом ряде крупных плацебо-контролируемых и сравнительных исследований было показано, что кандесартан в дозе от 4 до 16 мг/сут при назначении в монотерапии обеспечивает равномерное снижение АД на протяжении суток у самых разных категорий больных – он в одинаковой мере снижает АД у мужчин и женщин, у пожилых больных и более молодых, с сахарным диабетом (СД) и без него, у лиц с нормальной массой тела и с ожирением. Все это имеет большое практическое значение при выборе АПТ в реальной клинической практике (табл. 3).

В начале XXI в. завершено несколько крупных контролируемых исследований, которые дали однозначный ответ на вопрос, способны ли блокаторы AT₁-рецепторов затормозить возникновение СД типа 2 [11–14]. Наиболее убедительные доказательства антидиабетогенного действия блокаторов AT₁-рецепторов были получены в рандомизированных исследованиях ALPINE [13], SCOPE [14] и CHARM [19, 20], в которых оценивались длительные эффекты кандесартана. Таким образом, имеются доказательства, что блокатор AT₁-рецепторов кандесартан способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование) и потому может считаться препаратом первого ряда для длительного лечения АГ у больных с метаболическим синдромом или СД. Помимо этого, для кандесартана доказаны и такие важные для АПТ свойства, как нефропротекция [21, 22], способность предотвращать развитие инсульта у пожилых больных [19].

ИАПФ+АК и БРА+АК

К числу рациональных комбинаций относят также сочетание ИАПФ или БРА с АК (см. табл. 3, 4). ИАПФ и АК

снижают АД посредством вазодилатации, оба класса имеют натрийуретический эффекты, однако механизмы их действия различны и, таким образом, взаимодополняют друг друга. Вазодилатирующее действие АК происходит за счет блокады входа ионов кальция в клетку, а вазодилатирующее действие ИАПФ опосредовано за счет снижения активности РААС. В то время как ИАПФ более эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, АК могут быть более эффективными у пациентов с низким уровнем ренина. Комбинированная терапия будет эффективна в обоих случаях вне зависимости от уровня ренина. Негативный баланс натрия, вызванный приемом АК, может привести к увеличению эффективности ИАПФ.

Стимулирующее воздействие на РААС и симпатическую нервную систему ограничивает антигипертензивный эффект АК и может вызывать такие побочные эффекты, как отеки и тахикардия, особенно на фоне монотерапии АК дигидропиридинового ряда. По способности к активации этой системы АК располагаются в следующем порядке (по убыванию): дигидропиридины короткого действия, дигидропиридины длительного действия, недигидропиридиновые АК. Комбинированное использование АК с ИАПФ способствует уменьшению этих эффектов, так как ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатико-адреналовой системы под действием АК.

Интерес представляет использование в составе комбинаций с ИАПФ не только амлодипина – лидера класса дигидропиридинов, но и других представителей АК длительного действия: лерканидипина, фелодипина и нитрендипина, обладающих дополнительными свойствами (например, доказанная церебропротекция для нитрендипина) [23].

Учитывая эффективность и положительное влияние ИАПФ (БРА) и АК на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, разработанные в последние годы ФК этих лекарственных средств, вероятно, будут шире применяться у лиц, страдающих АГ. Кроме того, препараты обоих классов поддерживают физическую, психическую и сексуальную активность.

β-АБ + дигидропиридиновый АК

Преимуществом данных ФК (табл. 5) является то, что все они содержат высокоселективные длительно действующие β-АБ (биспролол, небиволол, метопролол замедленного

Таблица 5. ФК β-АБ+АК, зарегистрированные в РФ

β-АБ	АК	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	Амлодипин	Конкор АМ	5/5, 5/10, 10/5, 10/10
Небиволол	Амлодипин	Небилонг АМ	5/5
Метопролола сукцинат	Фелодипин	Логимакс	5/47,5
Атенолол	Амлодипин	Теночек	50/5

Таблица 6. ФК β-АБ + диуретик, зарегистрированные в РФ

β-АБ	Диуретик	Торговое название	Дозировка, мг
Бисопролол	ГХТ	Лодоз	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Арител Плюс	2,5/6,25, 5/6,25, 10/6,25
		Бисангил	2,5/6,25, 5/6,25
		Бипрол плюс	5/12,5, 10/25
Небиволол	ГХТ	Небилонг Н	5/12,5
Атенолол	Хлорталидон	Тенорокс	50/12,5, 100/25
		Тенорик	50/12,5, 100/25
		Теноретик	100/25
		Тенонорм	50/12,5, 100/25
		Атенолол комpositum Сандоз	50/12,5, 100/25
		Атенолол комpositum	50/12,5, 100/25
Пиндолол	Клопамид	Вискалдикс	10/5

Таблица 7. Многокомпонентные ФК АГП

Состав	Торговое название	Дозировка, мг
Амлодипин + периндоприл + индапамид	Ко-Дальнева	10/8/2,5, 10/4/1,25, 5/8/2,5, 5/4/1,25, 5/2/0,625
Винпоцетин + индапамид + метопролол + эналаприл	Гипотэф	2,5/0,75/25/5
Валсартан + амлодипин + ГХТ	Ко-эксфорж	160/10/12,5, 160/10/25, 160/5/12,5, 160/5/25

высвобождения) и длительно действующие АК (чаще амлодипин). В данных комбинациях реализуется рациональное сочетание вазоселективного действия амлодипина (уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления) и кардиопротективного действия β-АБ, что в итоге способствует снижению количества приступов стенокардии, предотвращает ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшает кровоснабжение головного мозга и пр.

Наиболее предпочтительно применение такой ФК у следующих групп:

- стабильная ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда в анамнезе (комбинация оказывает не только антигипертензивное, но и антиангинальное действие);
- нарушение мозгового кровообращения в анамнезе.

β-АБ + диуретик

Данная комбинация – самая неоднозначная комбинация (табл. 6), использование ее ограничено (в настоящее время принимают не более 4% пациентов) из-за риска развития нарушений углеводного и липидного обмена, а также сексуальной дисфункции [24].

С целью снижения риска нежелательных явлений при использовании этих ФК не следует назначать их пациентам с нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, повышенными индексами инсулинорезистентности.

Фиксированные комбинации, включающие 3 антигипертензивных компонента

В клинической практике имеются ФК, содержащие больше 2 препаратов в таблетке. В настоящий момент в

РФ зарегистрированы 3 таких препарата: 2 представляют собой комбинацию блокатора РААС, АК и диуретика, 1 включает не только ИАПФ, диуретик и β-АБ, но и нейропротектор винпоцетин (табл. 7).

Трехкомпонентная ФК может оказаться полезной при лечении пациентов с недостаточным контролем АД на двух препаратах, но она потребует от врача и пациента серьезных усилий при титрации доз (в таком случае удобно наличие «линейки» с различными дозировками) и отличается сложностью выявления причины нежелательных лекарственных явлений.

Заключение

Таким образом, необходимость оптимизации фармакотерапии АГ расширяет показания для комбинированной фармакотерапии и более широкого использования ФК АГП, количество которых неуклонно растет в последние годы.

Среди ФК лидирующие позиции занимают комбинации препаратов, блокирующих активность РААС, с диуретиками. Одной из таких комбинаций является БРА кандесартан + ГХТ. Кандесартан наряду с выраженным долгосрочным антигипертензивным действием обладает органопротективными свойствами (вызывает обратное развитие ГЛЖ, оказывает нефропротекцию), антидиабетогенным действием, предупреждает развитие мозгового инсульта. Опыт клинического применения кандесартана свидетельствует о высокой эффективности и хорошем спектре безопасности у разных категорий больных АГ, при сочетанной патологии, при ХСН, СД, ожирении как в монотерапии, так и в составе ФК.

Литература/References

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E., Zhernakova Iu.V., Oshchepkova E.V. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdечно-sosudistykh zaboлеvaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> / *Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii»*, 2013. <http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii/> [in Russian]
4. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
5. Шальнова С.А., Кукushkin С.К., Маношкина Е.М., Тимофеева Т.Н. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009; 12: 39–42. / Shal'nova S.A., Kukushkin S.K., Manoshkina E.M., Timofeeva T.N. Arterial'naiа gipertenziа i priverzhennost' terapii. *Vrach*. 2009; 12: 39–42. [in Russian]
6. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598–605.
7. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертонией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (1): 22–8. / Morozova T.E., Iudina I.Yu. Sovremennaiа strategiа uluchsheniа priverzhennosti lecheniiu bol'nykh arterial'noi gipertoniei: fiksirovannye kombinatsii lekarstvennykh sredstv. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (1): 22–8. [in Russian]
8. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015; 2: 8–12. / Iudina I.Yu., Morozova T.E. Klinicheskoe primeneniе fiksirovannykh kombinatsii anti-gipertenzivnykh lekarstvennykh sredstv. *Lechashchii vrach*. 2015; 2: 8–12. [in Russian]
9. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*. 2010; 13: 87–95. / Leonova M.V., Belousov Iu.B., Shteinberg L.L. i dr. Analiz farmakoterapii arterial'noi gipertenzii po rezul'tatam issledovaniа PIFAGOR III. *Farmateka*. 2010; 13: 87–95. [in Russian]
10. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертонией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Iu.B., Shteinberg L.L. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniа arterial'noi gipertonii PIFAGOR IV (opros patsientov s arterial'noi gipertoniei). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
11. Spratt J, Shiels A, Williams B et al on behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): S188.
12. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
13. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study. *J Hypertens* 2003; 21: 1563–74.
14. Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
15. Vauquelin G, Fierens FLP, Verheijen I et al. Distinctions between non-peptide angiotensin II AT₁-receptor antagonists. *JRAAS* 2001; 2 (Suppl. 1): S24–S31.
16. Unger T. Inhibiting renin-angiotensin in the brain: the possible therapeutic implications. *Blood Pressure* 2001; 10 (Suppl. 1): 12–6.
17. Unger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
18. Van Lier JJ, van Heiningen PNM, Sunzel M. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1997; 11 (Suppl. 2): S27–S28.
19. Pfeffer MF, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
20. Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC et al. Effect of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 48–53.
21. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists. *Blood Pressure* 2000; 10 (Suppl. 1): 17–20.
22. Morgensen E, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *Brit Med J* 2000; 321: 1440–4.
23. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
24. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андрюшичина Татьяна Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru

Юдина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: klinfarma@mail.ru