

*Гиляревский С.Р.^{1,2}, Бенделиани Н.Г.³, Голшмид М.В.², Кузьмина И.М.⁴, Андреева И.Г.⁵

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОСТОЯННЫМИ ДОЗАМИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ КАК НАЧАЛЬНАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ПОВЫШЕННОМ УРОВНЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: ДОКАЗАННЫЕ ФАКТЫ И МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

¹ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 101990, г. Москва, ПЕТРОВЕРИГСКИЙ ПЕР., 10, СТР.3

²РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. БАРИКАДНАЯ, д. 2/1, СТР. 1

³ИНСТИТУТ КОРОНАРНОЙ И СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ, КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР, НМИЦ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ИМ. А.Н. БАКУЛЕВА, 121552, МОСКВА, РУБЛЕВСКОЕ ШОССЕ, д. 135

⁴НИИ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМ. Н.В. СКЛИФОВСКОГО, 129010, РОССИЯ, г. МОСКВА, БОЛЬШАЯ СУХАРЕВСКАЯ ПЛОЩАДЬ, д. 3

⁵МОСКОВСКИЙ СОЦИАЛЬНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ, 105082, МОСКВА, ул. ФРИДРИХА ЭНГЕЛЬСА, д.75, СТРОЕНИЕ 3

Сведения об авторах:

***Автор ответственный за переписку:** Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, профессор группы по разработке и реализации профильных образовательных программ отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО, тел. +7(495)945-70-90, sgilarevsky@rambler.ru, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Бенделиани Нана Георгиевна, д.м.н., старший научный сотрудник научно-консультативного отделения института коронарной и сосудистой хирургии (ИКИСХ) консультативно-диагностического центра (КДЦ) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерство здравоохранения РФ ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, n.bendo@mail.ru, ORCID: 0000-0003-3102-1958.

Голшмид Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО, golshmid@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-9865-4998.

Кузьмина Ирина Михайловна, к.м.н., заведующий научным отделением неотложной кардиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». ORCID: 0000-0001-9458-7305. kuzmina.sklif@gmail.com

Андреева Ирина Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры педагогики и психологии Московского социально-педагогического института, andreevaira@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются современные проблемы применения комбинированных антигипертензивных препаратов при реализации «тактики одной таблетки» у широкого круга пациентов с артериальной гипертензией. Приводятся результаты обсуждения такой проблемы экспертами, а также основные положения согласительного документа, посвященного подходам к реализации тактики более широкого использования комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих в одной таблетке 2 антигипертензивных средства или более. Рассматриваются как преимущества, так и ограничения «тактики

одной таблетки». Обсуждаются результаты клинических исследований, которые подтверждают обоснованность использования комбинированной антигипертензивной терапии в качестве начальной тактики лечения большинства пациентов с артериальной гипертензией. Приводятся результаты оценки фармакоэкономических показателей при использовании комбинированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, «тактика одной таблетки»

Конфликт интересов: Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Сервье, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

✉ SGILAREVSKY@RAMBLER.RU

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Андреева И.Г. Применение комбинированных препаратов с постоянными дозами антигипертензивных средств как начальная тактика лечения при повышенном уровне артериального давления: доказанные факты и мнение экспертов. Евразийский кардиологический журнал. 2021;(2):92-102, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-92-102>

Рукопись получена: 19.01.2021 | Рецензия получена: 22.01.2021 | Принята к публикации: 28.04.2021

© Гиляревский С.Р., Бенделиани Н.Г., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Андреева И.Г.

*Sergei R. Gilyarevskij^{1,2}, Nana G. Bendeliani³, Mariya V. Golshmid²,
Irina M. Kuz'mina⁴, Irina G. Andreeva⁵

THE APPLICATION OF COMBINED PREPARATIONS WITH CONSTANT DOSES OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS AS THE INITIAL TACTICS OF TREATMENT AT HIGH BLOOD PRESSURE LEVEL: PROVEN FACTS AND EXPERT'S OPINION

¹NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR THERAPY AND PREVENTIVE MEDICINE OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, 101990, MOSCOW, PETROVERIGSKY PER., 10, P. 3

²RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUING PROFESSIONAL EDUCATION OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIA, 125993, MOSCOW, ST. BARRIKADNAYA, 2/1, BUILDING 1

³INSTITUTE OF CORONARY AND VASCULAR SURGERY, CONSULTATIVE AND DIAGNOSTIC CENTER, A.N. BAKULEV NMRCCVS OF THE MINISTRY OF HEALTH OF RUSSIAN FEDERATION, 121552, MOSCOW, RUBLEVSKOE HIGHWAY, 135

⁴N.V. SKLIFOSOVSKY RESEARCH INSTITUTE FOR EMERGENCY MEDICINE, 129010, RUSSIA, MOSCOW, BOLSHAYA SUKHAREVSKAYA SQUARE, 3

⁵MOSCOW SOCIAL PEDAGOGICAL INSTITUTE, 105082, MOSCOW, ST. FRIEDRICH ENGELS, 75, BUILDING 3

Information about authors:

*Corresponding author: **Sergey R. Gilyarevsky**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the group for the development and implementation of specific educational programmes of the Department of Organizational and Methodological Management and Analysis of the Quality of Medical Care FGBU «NMIC TPM» Ministry of Health RF, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE, Tel. +7(495)945-70-90, sgilarevsky@rambler.ru, 125993, Moscow, st. Barrikadnaya, 2/1, building 1, ORCID: 0000-0002-8505-1848.

Nana G. Bendeliani, Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Scientific Advisory Department of the Institute of Coronary and Vascular Surgery (ICVS) Consultative and Diagnostic Center (CDC), A.N. Bakulev NMRCCVS of the Ministry of Health of Russian Federation, ORCID: 0000-0003-3102-1958.

Maria V. Golshmid, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of RMACPE, ORCID: 0000-0002-9865-4998.

Irina M. Kuzmina, Cand. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Emergency Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID: 0000-0001-9458-7305.

Irina G. Andreeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of Department of Pedagogics and Psychology, Moscow Social Pedagogical Institute.

SUMMARY

In this article the current problems of the use of combined antihypertensive drugs in the implementation of «tactics one tablet» in a wide range of patients with arterial hypertension are discussed. The results of the discussion of such a problem by experts, as well as the main provisions of the agreement document, are given, devoted to approaches to the implementation of tactics of wider use of combined antihypertensive drugs containing 2 or more antihypertensive drugs in one tablet. Both the advantages and disadvantages of «tactics one tablet» are considered.

The results of clinical studies are discussed, which confirm the validity of the use of the combined antihypertensive therapy as an initial tactic of treatment of the majority of patients with arterial hypertension. The results of the assessment of pharmacoeconomic indicators are given when using combined antihypertensive therapy.

Keywords: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, «one pill tactic»

Conflict of Interest: The article was prepared with the financial support of Servier, which in no way influenced the authors' own opinions.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

✉ SGILAREVSKY@RAMBLER.RU

For citation: Sergei R. Gilyarevskij, Nana G. Bendeliani, Mariya V. Golshmid, Irina M. Kuz'mina, Irina G. Andreeva. The application of combined preparations with constant doses of antihypertensive drugs as the initial tactics of treatment at high blood pressure level: proven facts and expert's opinion. Eurasian heart journal. 2021;(2):92-102 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-92-102>

Received: 19.01.2021 | **Revision Received:** 22.01.2021 | **Accepted:** 28.04.2021

© Sergei R. Gilyarevskij, Nana G. Bendeliani, Mariya V. Golshmid, Irina M. Kuz'mina, Irina G. Andreeva

Повышенный уровень артериального давления (АД) остается одной из главных причин развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от осложнений таких заболеваний. В течение года около 10,4 млн человек умирают от причин, связанных с повышенным уровнем АД [1]. Было установлено, что к 2010 году число лиц с артериальной гипертонией (АГ) в мире достигало у 1,39 млрд человек [2]. В то же время, отмечается отчетливая тенденция к увеличению доли лиц с АГ в странах с низким и средним доходом на душу населения по сравнению со странами с высоким уровнем таких доходов (число лиц с АГ в таких странах в мире составило 1,04 млрд и 349 млн, соответственно) [3]. Несмотря на ряд инициатив, направленных на улучшение качества лечения АГ, распространенность повышенного уровня АД продолжает увеличиваться и отрицательно влияет на динамику частоты развития осложнений ССЗ и смертности от таких осложнений [2, 3]. Причем такие неблагоприятные тенденции характерны для всех стран независимо от уровня дохода населения.

Несмотря на получение все большего числа доказательных фактов, свидетельствующих как о пользе более выраженного снижения АД [4, 5], в том числе и у пациентов с АГ 75 лет и старше [6], так и об увеличении риска развития осложнений ССЗ при уровнях АД, намного ниже [7], чем принятые пороговые уровни АД, при которых рекомендуют начало антигипертензивной терапии (АГТ) [8]. Более того, были опубликованы данные, которые во многом уменьшают опасения по поводу опасности повреждения почек, ухудшения когнитивных функций и развития ортостатической артериальной гипотонии [9—12].

В то же время, нельзя не отметить, что в клинической практике в последние годы отмечается тенденция к уменьшению частоты достижения целевых уровней АД [13]. В связи с этим представляется важным более широкое внедрение в клиническую практику подходов, позволяющих повысить эффективность АГТ и приверженность к ней. В конце августа 2020 года было опубликовано согласованное мнение экспертов, которое специально было посвящено подходам к реализации тактики более широкого использования комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих в одной таблетке 2 антигипертензивных средства или более [14]. В документе обсуждаются подходы к преодолению барьеров на пути более широкого внедрения таких препаратов в клиническую практику.

Барьеры, препятствующие более эффективному снижению АД

Имеется довольно много данных как о барьерах на пути достижения целевых уровней АД, так и о развитии новых подходов, способствующих усовершенствованию АГТ. В первую очередь, следует отметить результаты большого числа рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые свидетельствовали о том, что для достижения целевых уровней АД требуется применение не менее двух антигипертензивных препаратов с разным механизмом действия [15—20]. В то же время становилось очевидным несвоевременное назначение второго антигипертензивного препарата в случаях недостижения целевого АД, которое было обусловлено терапевтической инертностью [20, 21]. Более того, такая отсрочка назначения сопровождалась статистически значимым увеличением риска развития осложнений ССЗ [22, 23]. Результаты исследования клинической практики, в которое было включено 100 982 пациентов с АГ, свидетельствовали о том, что в группе пациентов, которые начинали прием антигипертензивных средств в виде монотерапии, более интенсивные режимы терапии через 6 мес. и 3 года применялись только в 22 и 36% случаев [21].

Учитывая такие данные о высокой распространенности терапевтической инертности при лечении АГ, уже в предыдущем варианте клинических рекомендаций указывалось на обоснованность более широкого использования начальной тактики комбинированной антигипертензивной терапии АГП, содержащими низкие постоянные дозы нескольких антигипертензивных средств, в качестве альтернативы тактике первого ряда, при котором используется ступенчатый подбор АГП (т.е. когда в начале АГП применяют в виде монотерапии, а затем добавляют второй АГП) [20, 24, 25]. В последнем варианте европейских рекомендаций по тактике лечения АГ, а также в рекомендациях международного общества специалистов по лечению АГ 2020 г. также подчеркивается важность более широкого использования тактики комбинированного применения АГП в виде одной таблетки [8, 20]. Такой подход обусловлен необходимостью воздействия на разные патофизиологические звенья АГ, более быстрого достижения целевых уровней АД, а также уменьшения вероятности отказа пациента соблюдать предписанный режим терапии, связанный с приемом большого числа таблеток, и уменьшения терапевтической инертности [26].

Основные аргументы в пользу обоснованности тактики лечения АГ с помощью тактики комбинированной АГТ, применяемой в виде одной таблетки («тактика одной таблетки» — TOT) были подробно четко сформулированы в ходе семинара, проводившегося в 2019 г. для молодых специалистов Европейского общества кардиологов по лечению АГ из 16 стран. В ходе семинара обсуждались особенности применения клинических рекомендаций в зависимости от особенностей отдельных стран с целью более эффективного преодоления специфических для каждой страны барьеров. Далее в статье будут представлены основные положения, которые обсуждались на семинаре.

Научные аргументы в пользу использования комбинированной антигипертензивной терапии в виде «тактики одной таблетки»

Имеются результаты обсервационных исследований [27, 28], которые позволяют предположить, что применение комбинированной АГТ в качестве тактики первого ряда позволяет уменьшить продолжительность периода до достижения эффективного снижения АД и снижения риска развития осложнений ССЗ, а также увеличить приверженность к терапии, безопасность и переносимость по сравнению с применением монотерапии АГП или комбинированной терапии в виде отдельных препаратов (т.е. в виде т.н. «свободных комбинаций» АГП). В то же время до сих пор отсутствуют результаты РКИ по сравнительной оценке таких тактик лечения АГ.

Обсуждая преимущества комбинированной АГТ в качестве начальной тактики, авторы, в первую очередь, подчеркивают ее эффективность. Обоснованность указанной тактики для большинства пациентов с АГ основана на большом числе данных [20, 24, 25]. Например, данные, полученные в условиях клинической практики, свидетельствуют о том, что начальная тактика комбинированной АГ увеличивает число пациентов, у которых в течение 3—6 мес. достигается эффективное снижение АД, а также сопровождается снижением риска развития осложнений ССЗ [27, 28]. По данным анализа электронных медицинских карт 3524 пациентов с АГ, который был выполнен в США, применение комбинированной АГТ в качестве тактики первого ряда сопровождалось статистически значимым снижением риска развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения, частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и

смертности (коэффициент заболеваемости 0,66 при 95% ДИ от 0,52 до 0,84; $p=0,0008$) по сравнению с начальной тактикой монотерапии с последующим добавлением второго АГП [28]. Причем, более быстрое достижение целевого уровня АД было одним из важных факторов, определяющих снижение риска [28]. Сходные результаты были получены и при анализе итальянской базы данных использования медицинских услуг, в которую была включена информация о 44 534 лицах [29]. Через год после начала терапии в группе пациентов, у которых начальная тактика состояла в назначении одной таблетки комбинированного АГП, включавшего 2 антигипертензивных средства, по сравнению с группой начальной монотерапии отмечено статистически значимое снижение риска госпитализаций по поводу осложнений ССЗ (отношение риска 0,79 при 95% ДИ от 0,71 до 0,88); $p<0,01$) [29].

Применение комбинированной АГТ с использованием ТОТ имеет отчетливые клинические преимущества по сравнению с использованием тактики применения таких же АГП, но в виде их «свободных комбинаций» [30—33]. Результаты анализа данных о 1507 пациентах, наблюдавшихся в условиях первичного звена здравоохранения [30], свидетельствовали о том, что начальная комбинированная терапия с использованием ТОТ по сравнению с комбинированной терапией с применением тактики «свободных комбинаций» (ТСК) сопровождалась статистически значимо более выраженным снижением АД (стандартизованное изменение для систолического АД $-17,3\pm 11,6$ и $-12,0\pm 11,5$ мм рт.ст., соответственно, и $-10,1\pm 6,8$ и $-6,0\pm 7,5$ мм рт.ст., соответственно; $p<0,001$). Кроме того, в группе ТОТ по сравнению с группой ТСК у большего числа пациентов достигался целевой уровень АД менее 140/90 мм рт.ст. в течение 6 мес. (у 57,2 и 42,5% пациентов соответственно; $p<0,001$) [30]. В ходе выполнения еще одного исследования клинической практики лечения 28 594 пациентов с АГ в условиях первичного звена здравоохранения были получены данные о том, что тактика ТОТ по сравнению с ТСК сопровождалась снижением риска развития осложнений ССЗ в течение 5 лет наблюдения (отношение риска 0,74 при 95% ДИ от 0,70 до 0,77; $p<0,0001$) [33].

Эксперты также обсудили роль приверженности к АГТ как одного из факторов, влияющих на эффективность лечения пациентов с АГ. Низкая приверженность к терапии и ее невысокая устойчивость считаются важными барьерами на пути достижения целевых уровней АД [34]. Результаты анализа данных, полученных в большой когорте жителей Италии с АГ ($n=242\,594$), которые начинали АГТ, свидетельствовали о том, что в течение 6 лет наблюдения у 79% пациентов был хотя бы один эпизод прекращения приема АГП, а у 48% пациентов установлена низкая или очень низкая приверженность к терапии [34]. Такие данные, по крайней мере отчасти, могут быть обусловлены числом назначенных таблеток, так как известно, что с увеличением числа таблеток снижается готовность пациентов соблюдать предписанный режим терапии [35, 36].

Имеются данные о положительном влиянии ТОТ на приверженность к терапии и устойчивость ее применения. В ходе выполнения мета-анализа 12 обсервационных исследований клинической практики, включавшем в целом информацию о 39 040 пациентах с АГ, было установлено увеличение приверженности к терапии на 8% при использовании ТОТ по сравнению с ТСК, при увеличении устойчивости терапии почти в 2 раза [37]. Сходные результаты были получены и авторами других мета-анализов клинических и когортных исследований [38, 39]. Так, в ходе выполнения мета-анализа 9 клинических исследований, включавших в целом 62 481 пациента с АГ, который был выполнен канадскими авторами [38], были подтверждены преимущества лечения с использова-

нием ТОТ по сравнению с ТСК при применении одних и тех же АГП сопровождалось повышением приверженности к терапии на 15% и существенным увеличением устойчивости терапии (коэффициент риска 1,84 при 95% ДИ от 1,00 до 3,39).

Не менее важным аспектом АГТ считается ее переносимость и безопасность. При применении комбинированной терапии с использованием ТОТ, при которой назначаются АГП с дополняющим друг друга механизмом действия, начальная доза каждого из компонентов терапии существенно меньше, чем при использовании тактики последовательного добавления АГП. Давно известно, что применение менее высоких доз АГП сопровождается меньшей частотой развития побочных эффектов (ПЭ). Результаты мета-анализа плацебо-контролируемых РКИ подтверждают статистически значимо менее высокую частоту развития ПЭ при применении двухкомпонентной комбинированной АГТ, включавшей дозы АГП по сравнению с суммарной частотой ПЭ, которая бы отмечалась при применении каждого из АГП в виде монотерапии (у 7,5 и 10,4% пациентов соответственно; $p=0,03$) [40]. Позднее, в ходе выполнения крупного систематического обзора и мета-анализа были получены данные, которые свидетельствовали о том, что применение комбинированных АГП, содержащих два антигипертензивных средства в дозах, которые составляют 25% от стандартных доз, сопровождается статистически значимо меньшей частотой развития ПЭ по сравнению с применением стандартных доз АГП в виде монотерапии [41].

Более того, при сочетанном применении определенных АГП ПЭ, связанные с приемом одного препарата, могут уменьшаться за счет эффектов другого. Например, выраженность отеков, которые часто развиваются при применении антагонистов кальция (АК) за счет прекапиллярной вазодилатации и повышения гидростатического давления, существенно уменьшается при одновременном назначении ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прием которых приводит к увеличению дилатации посткапилляров и снижению градиента давления между пре- и посткапиллярами и, соответственно, к уменьшению экссудации жидкости [42]. Результаты мета-анализа РКИ, в целом включавших 17 206 пациентов с АГ, свидетельствовали о том, что частота развития периферических отеков при применении АК в сочетании с ингибиторами РААС и при монотерапии АК составляет 3,2 и 6,0 %, соответственно (относительный риск — ОР 0,62 при 95% ДИ от 0,53 до 0,74; $p<0,00001$) [43].

Обсуждая проблему выбора комбинированного антигипертензивного препарата, эксперты подчеркнули широкий выбор таких препаратов для реализации ТОТ с учетом индивидуальных клинических характеристик пациента, особенностей его гемодинамики и наличия сопутствующих заболеваний [14, 20, 26]. Так, в случае преимущественной задержки жидкости и натрия наиболее оптимальным будет назначение комбинированного препарата, содержащий блокатор РААС и диуретик.

В качестве примера такой «фиксированной комбинации», содержащей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид, можно привести препараты Нолипрел®А Форте/Нолипрел®А Би-форте (компания Сервье). Применение «фиксированной комбинации» индапамида и периндоприла как в РКИ, так и в исследованиях клинической практики [44—47] сопровождалось высокой антигипертензивной эффективностью, приводило к снижению риска развития осложнений ССЗ в отсутствие отрицательного влияния на ряд метаболических показателей и при хорошей переносимости. Согласно недавно опубликованным данным объединенного анализа четырех обсервационных исследований FORTISSIMO, FORSAGE, ACES и PICASSO, применение

ФК периндоприл/индапамид 10/2,5 мг у 16 736 пациентов с недостаточно эффективно леченной АГ через 3 мес. наблюдения сопровождалось статистически значимым снижением систолического и диастолического АД на 30 и 14 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$), и позволило достичь целевого уровня АД у 70% пациентов [48].

В то же время, у пациента с повышенной жесткостью артерий и/или вазоконстрикцией начальная терапия должна включать сочетанный прием блокатора РААС с АК или таким тиазидоподобным диуретиком, как индапамид.

В качестве второго этапа при неэффективности ранее назначенной АГТ может быть рекомендован переход к трехкомпонентной комбинированной АГТ (преимущественно в виде ТОТ), т.е., переход на сочетанный прием блокатора РААС, АК и диуретика. Такая трехкомпонентная терапия с использованием тактики ТОТ может быть реализована с помощью комбинированного АГП (трехкомпонентной «фиксированной комбинации»), содержащего ингибитор АПФ периндоприл, АК амлодипин и тиазидоподобный диуретик индапамид (препарат Трипликсам®, компания Сервье). Результаты нескольких зарубежных и российских обсервационных исследований [49—53] свидетельствовали о высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости препарата Трипликсам®. По данным недавно завершившейся российской обсервационной программы ТРИКОЛОР, через 3 мес. наблюдения при использовании Трипликсама отмечено статистически значимое снижение уровня систолического и диастолического АД на 33,5 и 14,3 мм рт. ст., соответственно ($p < 0,001$). Целевой уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. через 3 мес. наблюдения был достигнут у большинства (93,4%) пациентов, а более низкий целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. у 67,8% пациентов [54].

Наконец, у пациентов с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы может потребоваться применение комбинированной терапии, включающей бета-блокатор или блокатор РААС. В повседневной практике наилучшим подходом к выбору комбинированного препарата для реализации ТОТ считается сочетание тщательного физического обследования пациента с анализом данных анамнеза, который включает учет сопутствующих заболеваний, а также информации о ПЭ антигипертензивной терапии на предыдущих этапах лечения.

Эксперты также коснулись проблемы подбора доз при применении комбинированной терапии с использованием ТОТ. Причем они отметили, что в настоящее время наличие широкого диапазона доз компонентов комбинированных антигипертензивных препаратов делает возможным тщательный подбор доз, который в таких случаях не будет отличаться от подбора доз при использовании ТСК. Следует, однако, отметить, что доступность разных доз (как для одного, так и двух или нескольких компонентов) варьирует в разных странах. Кроме того, следует отметить, что для ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензина II по сравнению с АК характерна более пологая кривая, отражающая связь между дозой и ответной реакцией, что влияет на тактику подбора доз.

Подходы к выбору пациентов для применения «тактики одной таблетки»

Начальная АГТ с использованием «фиксированных комбинаций» с целью реализации ТОТ подходит для большинства пациентов с АГ, особенно при наличии среднего, высокого или очень высокого риска развития осложнений ССЗ [20, 24, 25]. Возможно, ТОТ не следует применять у пациентов с АГ 1 степени [20] или низким риском развития осложнений ССЗ (т.е. в отсутствие известных факторов риска развития осложнений ССЗ), у кото-

рых применение монотерапии может быть приемлемой тактикой и позволяет предотвратить чрезмерное снижение АД. Однако во всех случаях более высокого исходного уровня АД (например, более 150 мм рт. ст.) потребуется снижение систолического АД не менее, чем на 20 мм рт. ст., что определяет обоснованность использования ТОТ в качестве тактики начальной терапии.

Внедрение клинических рекомендаций: барьеры и подходы к их преодолению

Несмотря на то, что рекомендации более широкого использования ТОТ могут существенно улучшить клинические исходы у многих пациентов с АГ, внедрение их в клиническую практику может быть не таким простым. Считается, что для решения проблемы более широкого внедрения ТОТ в практику лечения АГ необходимо активное участие экспертов и национальных профессиональных обществ и влияние на многие факторы.

Прежде всего авторы подчеркивают необходимость учета факторов, связанных с врачами. Результаты опросов и информация, полученная при обсуждении с врачами проблемы внедрения ТОТ, указывают на то, что для определенной части врачей использование такой тактики ограничивается определенными барьерами. В частности, не все врачи имеют опыт применения ТОТ и испытывают затруднения при выборе оптимального состава комбинированных АГП и доз компонентов таких АГП. Кроме того, такие врачи считают, что использование ТОТ не обеспечивает достаточную гибкость терапии, а, следовательно, не позволяет учитывать индивидуальные характеристики пациентов. Иногда даже высказывается мнение о том, что внедрение ТОТ определяется интересами фармацевтических компаний, а не реальными потребностями практического здравоохранения. В связи с этим представляется важным предоставление доказательной информации, которая и стала основанием для разработки концепции ТОТ. Для распространения информации о пользе внедрения ТОТ может быть предложено использование программ непрерывного медицинского образования (НМО) в тех случаях, когда такие программы интерактивны, применяются достаточно часто и включают информацию о важных для врачей клинических исходах [55, 56]. В 2011 г. была предпринята инициатива, в ходе реализации которой врачи в течение неполного рабочего дня участвовали в программе НМО, которая была посвящена изучению клинических рекомендаций по тактике лечения АГ и соответствующей доказательной информации [55]. В результате выполнения такой инициативы на 52% увеличилась вероятность принятия положений клинических рекомендаций.

Таким образом, принятие тактики централизованного распространения информации может быть принято для донесения информации о ТОТ как можно большему числу врачей. Эксперты и кардиологи могут принимать участие в программах НМО и интерактивных дискуссиях, которые проводятся в рамках международных конгрессов, а затем, возвратившись домой, в своих регионах и странах разрабатывать программы НМО с учетом национальных особенностей, а также участвовать в образовательных мероприятиях меньшего объема для распространения важности принятия ТОТ. Распространению информации, подтверждающей обоснованность более широкого использования ТОТ при лечении АГ, способствуют и различные электронные источники информации, распространяемые через Интернет. Создание в каждой стране перечня доступных комбинированных АГП, которые могут быть использованы для реализации ТОТ с указанием доз таких АГП, также может облегчить использование ТОТ при лечении большего числа пациентов с АГ.

Эксперты также подробно обсудили связанные с пациентами факторы, ограничивающие применение ТОТ. Очевидно, что

успешность лечения АГ часто определяется взаимодействием между врачом и пациентом, которое может существенно влиять на выбор терапии, вовлеченность пациента в лечение и, несомненно, на приверженность к АГТ и ее устойчивость. Так в ходе выполнения исследования, включавшего 15 пожилых пациентов с АГ, одна часть пациентов предпочитала в большей степени учитывать их потребности в терапии, а также получение более подробной информации о подходах к лечению. В то же время, другие участники, напротив, высказывали опасения по поводу более подробного обсуждения терапии, так как, по их мнению, это могло привести к ограничению терапии и, соответственно, увеличению риска развития осложнений ССЗ [57]. Так, что ТОТ, при которой уменьшается число принимаемых таблеток, а в некоторых случаях и снижается доза АГП, может некоторыми пациентами восприниматься как уменьшение объема терапии. Считается, что информационные ресурсы с доступом через Интернет, включая социальные сети и сайты, становятся важным фактором взаимодействия врача и пациента [58]. Причем, все большее число пациентов доверяют информации, полученной из Интернета [59], которую они затем обсуждают с лечащим врачом. Следует, однако, отметить отсутствие эффективного контроля за такой информацией [60], и она редко может быть основой для продуктивной беседы с врачом.

В то же время электронные средства массовой информации предоставляют уникальные возможности для распространения образовательных материалов, в которых подчеркивается важность применения ТОТ и отрицательные последствия несоблюдения предписаний врача [61]. Специалисты по лечению АГ, организации пациентов и национальные научные общества могут разрабатывать образовательные материалы высокого качества для обучения и консультирования пациентов, которые размещаются на вебсайтах или включаются в электронные образовательные модули. Результаты исследований свидетельствуют о том, что врачи могут воспользоваться намерением пациентов обратиться за консультацией к источникам, расположенным в Интернете, предоставляя им заранее подготовленные ссылки на наиболее приемлемые информационные или образовательные ресурсы. Не так давно были получены данные о том, что в хирургической практике большая часть пациентов получили ссылки на информационные ресурсы от лечащих врачей [62]. Результаты другого исследования свидетельствовали о том, что доказательная информация о тактике лечения АГ может успешно распространяться через интернет-ресурсы. Вебсайт MyHEART (My Hypertension Education and Reaching Target) был специально разработан врачами для обучения пациентов молодого возраста с АГ [63]. Результаты анализа выявили 1090 посещений сайта и 2130 его просмотров в течение 6 мес. Причем большинство посещений (56%) было за счет доступа через некоммерческие поисковые системы, но 35% посещений было выполнено непосредственно с сайта MyHEART [63]. Подобные инициативы, по мнению экспертов, могут уменьшить отрицательное влияние распространения информации низкого качества через интернет-источники или средства массовой информации.

Социальные сети также могут использоваться для предоставления информации определенной части пациентов. Результаты исследования, включавшего жителей США китайского происхождения, свидетельствовали о том, что 48-часовая рекламная компания в сети Facebook со ссылкой на обучающий видеоматериал о тактике лечения АГ просмотрели 508 человек и сделали 52 перехода по ссылкам [64]. Таким образом, использование возможностей социальных сетей может быть экономически эффективным дополнением к печатным информационным матери-

алам [61]. Применение приложений для смартфонов также становится неотъемлемой частью лечения АГ и может быть важным источником распространения обоснованной информации об АГ [65].

Наконец, не следует игнорировать и использование более традиционных методов обучения пациентов и подходов, обеспечивающих более высокий уровень доверия пациентов. К таким средствам относят открытые обсуждения, печатные средства массовой информации, организация горячих линий с пациентами и вмешательства с участием медицинских сестер.

Решение проблем и специальные аспекты

Обсуждая проблему риска развития ПЭ, эксперты подчеркнули, что при классическом ступенчатом подходе к подбору терапии, любые проблемы, связанные с переносимостью АГП или ПЭ могут быть легко связаны с принимаемым препаратом. В условиях клинической практики плохая приверженность к терапии и ее низкая устойчивость, а также терапевтическая инертность врача, которые приводят к отсрочке достижения целевых уровней АД или отсутствию их достижения, становятся более значимыми факторами, влияющими на риск развития осложнений ССЗ, по сравнению с проблемами безопасности терапии как таковой. Начало терапии с использованием комбинированных АГП улучшает соотношение риск/польза, так как эффективность такой тактики выше, но примерно при таком же риске развития ПЭ и плохой переносимости АГП [20, 26].

При выборе тактики лечения пациента с АГ следует также учитывать проблемы полифармакотерапии и последствия приема большого числа таблеток, которые влияют на приверженность к терапии и ее устойчивость [66]. Для многих пациентов преимущества, связанные с соблюдением предписанного режима терапии, которые достигаются за счет упрощения режима терапии с использованием тщательно подобранного комбинированного АГП, содержащего низкие дозы его компонентов, будет более клинически значимы, чем риск развития ПЭ.

Возможность развития артериальной гипотонии при использовании ТОТ обсуждалась экспертами, особенно при применении такой тактики у пожилых. Высказываются определенные опасения по поводу риска развития артериальной гипотонии при тактике начальной терапии, основанной на применении комбинированных АГП. Результаты анализа базы данных национальной системы медицинского страхования во Франции, в которую была включена информация о 1698 пациентах, свидетельствовали о более высоком риске госпитализации по поводу артериальной гипотонии или потери сознания (отношение шансов — ОШ 1,88 при 95% ДИ от 1,15 до 3,05) при применении ТОТ по сравнению с ТСК [67]. Однако, такие данные были получены в популяции пациентов, которые уже применяли АГП в момент применения ТОТ: около 50% пациентов принимали высокую дозу ингибиторов РААС и примерно 10% пациентов принимали высокую дозу тиазидных диуретиков или АК. Однако, по мнению экспертов, такие данные подчеркивают важность до начала реализации ТОТ исключения наличия ортостатической артериальной гипотонии (ОАГ) и высокой вероятности развития других нежелательных явлений.

Впрочем, говоря о безопасности более выраженного снижения АД у лиц пожилого и старческого возраста, нельзя не упомянуть недавно опубликованные результаты вторичного анализа данных об участниках исследования SPRINT, который был выполнен для оценки связи между ортостатической артериальной гипотонией и частотой развития осложнений ССЗ или нежелательных явлений [12]. Результаты такого анализа свидетельствовали о том, что в целом в обеих группах отсутствовала статистически

значимая связь между ортостатической артериальной гипотонией, регистрируемой при включении в исследование или в ходе наблюдения, и риском развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель (стандартизованное отношение риска 1,06 при 95% ДИ от 0,78 до 1,44), а также риском развития любого исхода, включенного в дополнительный показатель.

Более того, результаты мета-анализа 9 РКИ свидетельствовали о том, что более интенсивный режим антигипертензивной терапии сопровождался статистически значимым снижением риска развития ОАГ (ОШ=0,93 при 95% ДИ от 0,86 до 0,99) [68].

Считается, тем не менее, что риск развития артериальной гипотонии можно уменьшить за счет выбора АГП, отличающихся друг от друга по скорости абсорбции [14].

Как бы там ни было, в особых группах пациентов, например, у лиц с высоким нормальным АД или пожилых и ослабленных пациентов до начала применения ТОТ следует учитывать риск развития тяжелой артериальной гипотонии. В соответствии с клиническими рекомендациями, считается обоснованным более осторожное начало лечения у ослабленных («хрупких») пациентов пожилого возраста, т.е. у лиц с неоптимальными механизмами регуляции АД [20]. В то же время, нельзя не отметить, что несмотря на то, что «хрупкость» может быть более надежным прогностическим фактором развития осложнений, чем возраст сам по себе, не было исследований, включавших только пациентов с такими характеристиками, но результаты анализа данных об участниках исследования SPRINT, которые были «хрупкими», позволяют предположить сохранение преимуществ более интенсивного режима АГТ по влиянию на прогноз в такой подгруппе [69]. В любом случае, нельзя не согласиться с мнением экспертов, которые считают необходимым у лиц пожилого возраста сопоставлять риск развития артериальной гипотонии и других нежелательных явлений с возможными преимуществами и ограничениями выбранного режима АГТ. Так, результаты ретроспективного популяционного исследования, включавшего данные о 13 350 пациентов с АГ старше 65 лет, свидетельствовали о том, что начальная ТОТ, включающая сочетанный прием ингибитора РААС и тиазидного диуретика, сопровождалась меньшей частотой развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель общей смертности и частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или инсульта, по сравнению с ТСК, но при сходной безопасности (в частности, частота госпитализаций по поводу гипокалиемии или гипонатриемии в обоих случаях составляла 0,5%) [32].

Одним из важных факторов, влияющих на эффективность терапии, считается *пропуск приема очередной дозы АГП*. Некоторые врачи опасаются, что пропуск приема комбинированного АГП, применяемого при осуществлении ТОТ, будет означать пропуск приема сразу нескольких антигипертензивных средств. Несмотря на то, что такая точка зрения имеет право на существование, в клинической практике использование ТОТ в целом повышает приверженность к терапии, сопровождается более эффективным снижением АД и улучшением клинических исходов [30—32, 37, 70]. Такие данные позволяют предположить, что, в целом, клинические преимущества ТОТ намного более выражены, чем риск, связанный с пропуском приема комбинированного АГП при такой тактике. Необходимы дополнительные исследования для оценки влияния пропуска очередной дозы при ТОТ на состояние здоровья пациентов. Пока же важно, чтобы у любого пациента с АГ оценивалась степень соблюдения предписанного режима АГТ, а также напоминание пациентам о необходимости приема АГП в соответствии с предписаниями врача.

Эксперты также обсудили такую проблему как «лекарственные каникулы» [14]. Как поступать в тех случаях, когда в ходе лечения целесообразно сделать временный перерыв в применении одного из компонентов комбинированного АГП, например, вследствие обострения сопутствующего заболевания или предполагаемого хирургического вмешательства? Например, в случае развития дегидратации может потребоваться временное прекращение приема тиазидного диуретика, но при продолжении приема другого или других компонентов комбинированного АГП. В таких случаях может потребоваться временный переход на монотерапию, а также подбор доз АГП с учетом уровня АД и водного баланса. В некоторых случаях может потребоваться консультация специалистов для решения вопроса о тактике лечения.

При обсуждении ТОТ иногда задают вопросы о хронотерапевтических аспектах. В ходе выполнения нескольких исследований, включавших здоровых добровольцев и пациентов с АГ, были отмечены сходные фармакокинетические характеристики отдельных компонентов комбинированных АГП с таковыми для каждого из компонентов, применяемых в виде монотерапии или «свободных комбинаций» [71, 72]. Следовательно, АГП для реализации ТОТ может быть выбран с учетом предполагаемого снижения АД, а также времени достижения минимальной концентрации компонентов АГП перед очередным приемом, а также риска развития артериальной гипотонии. В подгруппе пациентов, у которых имеется предрасположенность к чрезмерному снижению АД в ночное время по данным амбулаторного мониторинга АД, при выборе ТОТ целесообразно назначение утром АГП, все компоненты которого действуют в течение не менее 24 ч, например, амлодипин, индапамид, периндоприл или лизиноприл. В то же время, при недостаточно эффективном снижении АД в ночное время при использовании ТОТ, обоснованным может быть назначение вечером комбинированного препарата, хотя бы один компонент которого действует в течение не менее 24 ч и один в течение менее продолжительного периода (например, рамиприл или эналаприл). Необходимы дополнительные исследования для оценки хронотерапевтических эффектов различных комбинированных АГП, применяемых при реализации ТОТ [73].

Стоимость терапии и возможность компенсации затрат на лечение стала еще одной обсуждаемой проблемой. Несмотря на то, стоимость комбинированных АГП препаратов для реализации ТОТ варьирует в зависимости от их состава, страны и доступности непатентованных аналогов («дженериков»), как правило, их стоимость выше, чем стоимость монотерапии и иногда, хотя и не всегда, выше, чем стоимость «свободных комбинаций» [33, 37, 74—78]. Однако, учитывая, что стоимость самих препаратов относительно низкая по сравнению с общими затратами на здравоохранение, выполнение анализа стоимость—эффективность считается более информативным, так как при таком анализе учитывают общие затраты на лечение пациентов с АГ. Даже в США, где стоимость лекарственных препаратов высокая, результаты моделирования с использованием данных об участниках исследования SPRINT, в котором выполнялся расчет затрат на лечение АГ в течение 50 лет [79], свидетельствовали о том, что суммарные затраты на АГП, оплату посещений медицинского учреждения и наблюдения за уровнем АД составляло лишь 3,0—4,4% от общих прямых затрат на медицинскую помощь.

На самом деле, результаты анализа с использованием моделей, включающих стоимость лечения осложнений ССЗ, которые были отдаленными последствиями АГ, и использование ресурсов здравоохранения, свидетельствовали о том, что назначение комбинированных АГП при реализации ТОТ приводит к снижению общих затрат на лечение по сравнению с назначением ком-

бинированной терапии в виде «свободных комбинаций» [37, 80—82]. Например, в ходе выполнения ретроспективного анализа страховых заявок, в который была включена информация о 16 505 пациентах, было установлено, что общие затраты здравоохранения, включая медицинские затраты и стоимость препаратов, в течение 15 мес. были статистически значимо меньше в группе TOT по сравнению с группой ТСК (1844 и 2158 долларов США, соответственно; $p < 0,001$) [80]. Такие результаты сопровождались также менее высокой частотой развития таких неблагоприятных клинических исходов, как госпитализации или тяжелые осложнения заболеваний сердца в группе TOT по сравнению с группой ТСК [80]. Следует, однако, отметить необходимость учета особенностей экономики здравоохранения разных стран. В частности, в ходе одного исследования, выполненного в Соединенном Королевстве, были установлены сходные затраты при применении TOT и ТСК [33].

Необходимость затрат на приобретение лекарственных препаратов за счет личных средств пациентов может влиять на устойчивость терапии. В США было выполнено исследование, результаты которого свидетельствовали о том, что затраты пациентов на приобретение оригинальных комбинированных АГП было в 0,6—3,0 раза выше, чем на приобретение таких же оригинальных препаратов, применявшихся в виде «свободных комбинаций» и в 0,5—2,8 раза выше, чем применение таких же непатентованных препаратов (т.е. «дженериков») [76]. В ходе выполнения другого исследования, также выполненного в США и включавшего информацию о затратах пациентов на приобретение одного из 27 комбинированных АГП, которые применялись при реализации TOT, были получены данные об увеличении таких затрат на 13 долларов США при покупке комбинированных препаратов по сравнению с затратами на эквивалентные «свободные комбинации» [77]. По мнению экспертов, необходимы дополнительные исследования для установления пороговых затрат на приобретение препаратов, на которые пациенты готовы для применения TOT. По данным немецких авторов, вероятно, около 70% пациентов будут согласны потратить дополнительно 10 евро в месяц для уменьшения в 2 раза числа принимаемых таблеток [83].

Для того, чтобы способствовать компенсации затрат на приобретение комбинированных АГП, применяемых для реализации TOT, необходимы открытые переговоры между представителями фармацевтических компаний, врачами и представителями регуляторных органов. Отстаивание требований возмещения затрат на приобретение комбинированных АГП должно быть основано на обоснованной медицинской информации и данных экономических анализов, оценивающих эффективность затрат на лечение в течение длительного периода. Организации пациентов, имеющих определенные характеристики, также могут выступать с инициативами возмещения затрат на реализацию TOT в качестве подхода к лечению АГ первого ряда. В настоящее время в мире несколько некоммерческих организаций подают заявки на включение определенных комбинированных АГП для реализации TOT в перечень Всемирной организации здравоохранения жизненно необходимых препаратов [84].

Сомнения в научной обоснованности и возможные конфликты интересов, которые связаны с реализацией концепции TOT, должны нивелироваться с помощью обзора процессов одобрения TOT регуляторными органами. Комбинированные АГП, которые получают одобрения в качестве препаратов первого ряда при реализации TOT, разрабатывались в соответствии со специальными рекомендациями Международного совета по согласованию технических требований к фармацевтическим препаратам для использования человеком. Кроме того, такие организации,

как Всемирная организация здравоохранения, Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов и Европейского медицинского агентства разработали стандарты и рекомендации для фармацевтических компаний, разрабатывающих комбинированные АГП для реализации TOT [85]. В таких рекомендациях указано, в частности, на что следует обращать внимание местным регуляторным органам каждой страны при решении вопроса о регистрации такого АГП, а также возмещение затрат на его приобретение. В целом, комбинированные АГП получают одобрение регуляторных органов, если включенные в их состав препараты можно считать терапевтически оправданными, а клинические данные подтверждают обоснованность выбранных доз, а также их эффективность, безопасность и переносимость. Более того, необходимо выполнение анализа возможных преимуществ и недостатков применения таких АГП.

Заключение

Применение TOT, при которой используется два АГП, относящиеся к классам препаратов с дополняющим друг друга действием, в настоящее время считают «золотым стандартом» терапии первого ряда для лечения большинства пациентов с АГ, что закреплено в последнем варианте Европейских рекомендаций по тактике лечения пациентов с АГ и Российских рекомендаций по тактике лечения артериальной гипертензии у взрослых 2020 года [54, 86]. Несмотря на то, что TOT должна приводить к улучшению клинических исходов у пациентов с АГ, для интеграции такого подхода в обычную клиническую практику необходимы специальные программы поддержки такой тактики для преодоления барьеров, связанных как с врачами, так и пациентами. Для распространения концепции TOT как начального подхода к лечению с помощью подходящих, эффективных и хорошо переносимых комбинированных АГП, необходимо включение такой концепции в программы непрерывного медицинского образования и в перечни доступных комбинированных АГП, а также обсуждение пользы от широкого внедрения TOT в клиническую практику в печатных и электронных средствах массовой информации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
2. Mills K.T., Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J., He J. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441–450.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet* 2017;389(10064):37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5. Erratum in: *Lancet* 2020;396(10255):886.
4. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K., Snyder J.K., Sink K.M., Rocco M.V., Reboussin D.M., Rahman M., Oparil S., Lewis C.E., Kimmel P.L., Johnson K.C., Goff D.C. Jr, Fine L.J., Cutler J.A., Cushman W.C., Cheung A.K., Ambrosius W.T. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
5. Vaduganathan M., Claggett B.L., Juraschek S.P., Solomon S.D. Assessment of Long-term Benefit of Intensive Blood Pressure Control on Residual Life Span: Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *JAMA Cardiol* 2020;5:576–581. doi: 10.1001/jamacardio.2019.6192.
6. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M., Fine L.J., Haley W.E., Hawfield A.T., Ix J.H., Kitzman D.W., Kostis J.B., Krousel-Wood M.A., Launer L.J., Oparil S., Rodriguez C.J., Roumie C.L., Shorr R.I., Sink K.M., Wadley V.G.,

- Whelton P.K., Whittle J., Woolard N.F., Wright J.T. Jr, Pajewski N.M.; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673–2682. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
7. Whelton S.P., McEvoy J.W., Shaw L., Psaty B.M., Lima J.A.C., Budoff M., Nasir K., Szklo M., Blumenthal R.S., Blaha M.J. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiol* 2020;5:1011–1018. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1731.
8. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
9. Zhang WR, Craven TE, Mahotra R, Cheung AK, Chonchol M, Drawz P, Sarnak MJ, Parikh CR, Shlipak MG, Ix JH; SPRINT Research Group. Kidney Damage Biomarkers and Incident Chronic Kidney Disease During Blood Pressure Reduction: A Case-Control Study. *Ann Intern Med* 2018;169:610–618. doi: 10.7326/M18-1037.
10. Cheung A.K., Rahman M., Reboussin D.M., Craven T.E., Greene T., Kimmel P.L., Cushman W.C., Hawfield A.T., Johnson K.C., Lewis C.E., Oparil S., Rocco M.V., Sink K.M., Whelton P.K., Wright J.T. Jr, Basile J., Beddhu S., Bhatt U., Chang T.I., Chertow G.M., Chonchol M., Freedman B.I., Haley W., Ix J.H., Katz L.A., Killeen A.A., Papademetriou V., Ricardo A.C., Servilla K., Wall B., Wolfgram D., Yee J.; SPRINT Research Group. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2812–2823. doi: 10.1681/ASN.2017020148.
11. Williamson J.D., Pajewski N.M., Auchus A.P., Bryan R.N., Chelune G., Cheung A.K., Cleveland M.L., Coker L.H., Crowe M.G., Cushman W.C., Cutler J.A., Davatzikos C., Desiderio L., Erus G., Fine L.J., Gaussoin S.A., Harris D., Hsieh M.K., Johnson K.C., Kimmel P.L., Tamura M.K., Launer L.J., Lerner A.J., Lewis C.E., Martindale-Adams J., Moy C.S., Nasrallah I.M., Nichols L.O., Oparil S., Ogrocki P.K., Rahman M., Rapp S.R., Reboussin D.M., Rocco M.V., Sachs B.C., Sink K.M., Still C.H., Supiano M.A., Snyder J.K., Wadley V.G., Walker J., Weiner D.E., Whelton P.K., Wilson V.M., Woolard N., Wright J.T. Jr, Wright C.B. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:553–561. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
12. Juraschek S.P., Taylor A.A., Wright J.T. Jr, Evans G.W., Miller E.R. 3rd, Plante T.B., Cushman W.C., Gure T.R., Haley W.E., Moinuddin I., Nord J., Oparil S., Pedley C., Roumie C.L., Whittle J., Wiggers A., Finucane C., Anne Kenny R., Appel L.J., Townsend R.R.; SPRINT Research Group. Orthostatic Hypotension, Cardiovascular Outcomes, and Adverse Events: Results From SPRINT. *Hypertension*. 2020;75:660–667. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14309.
13. Muntner P., Hardy S.T., Fine L.J., Jaeger B.C., Wozniak G., Levitan E.B., Colantonio L.D. Trends in Blood Pressure Control Among US Adults With Hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA* 2020;324:1190–1200. doi: 10.1001/jama.2020.14545.
14. Campana E., Cunha V., Glaveckaitė S., Gruev I., Lamirault G., Lehmann E., Masi S., Mfeukeu Kuete L., Mishshenko L., Ona D.I.D., Oo M.Z., Tautu O.G.F., Vachulova A., Vintila A.M., Wolf J., Zvartau N., Narkiewicz K., Laurent S. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens* 2020 Aug 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000002598.
15. Thoenes M., Neuberger H.R., Volpe M., Khan B.V., Kirch W., Bohm M. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24:336–344. doi: 10.1038/jhh.2009.76.
16. Cushman W.C., Ford C.E., Cutler J.A., Margolis K.L., Davis B.R., Grimm R.H., Black H.R., Hamilton B.P., Holland J., Nwachuku C., Papademetriou V., Probstfield J., Wright J.T. Jr, Alderman M.H., Weiss R.J., Piller L., Bettencourt J., Walsh S.M. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002;4:393–404. doi: 10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
17. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2981.
18. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L.H., Nieminen M.S., Omvik P., Oparil S., Wedel H.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
19. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122:290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
20. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais J.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
21. Rea F., Corrao G., Merlino L., Mancia G. Initial antihypertensive treatment strategies and therapeutic inertia. *Hypertension* 2018; 72:846–853. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11308.
22. Weber M.A., Julius S., Kjeldsen S.E., Brunner H.R., Ekman S., Hansson L., Hua T., Laragh J.H., McInnes G.T., Mitchell L., Plat F., Schork M.A., Smith B., Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363:2049–2051. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16456-8.
23. Lithell H., Hansson L., Skoog I., Elmfeldt D., Hofman A., Olofsson B., Trenkwalder P., Zanchetti A.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21:875–886. doi: 10.1097/00004872-200305000-00011.
24. Cifkova R., Erdine S., Fagard R., Farsang C., Heagerty A.M., Kiowski W., Kjeldsen S., Lüscher T., Mallion J.M., Mancia G., Poulter N., Rahn K.H., Rodicio J.L., Ruilope L.M., van Zwieten P., Waebler B., Williams B., Zanchetti A.; ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21:1779–1786. doi: 10.1097/01.hjh.0000084773.37215.1b.
25. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413–2446. doi: 10.1001/archinte.157.21.2413.
26. Mancia G., Rea F., Corrao G., Grassi G. Two-drug combinations as first-step antihypertensive treatment. *Circ Res* 2019;124:1113–1123. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313294.
27. Corrao G., Nicotra F., Parodi A., Zambon A., Heiman F., Merlino L., Merlino L., Fortino I., Cesana G., Mancia G. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension* 2011; 58:566–572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
28. Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P., Falvey H., Lefeuvre M.H., Duh M.S. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61:309–318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.
29. Rea F., Corrao G., Merlino L., Mancia G. Early cardiovascular protection by initial two-drug fixed-dose combination treatment vs. monotherapy in hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3654–3661. doi: 10.1093/eurheartj/ehy420.
30. Bronsert M.R., Henderson W.G., Valuck R., Hosokawa P., Hammermeister K. 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;26:529–538. doi: 10.3122/jabfm.2013.05.130048.
31. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., Wagner C.S., Zhao Y., Yu-Issenberg K.S. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension* 2012;59:1124–1131. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
32. Verma A.A., Khuu W., Tadrous M., Gomes T., Mamdani M.M. Fixed-dose combination antihypertensive medications, adherence, and clinical outcomes: a population-based retrospective cohort study. *PLoS Med* 2018;15:e1002584. doi: 10.1371/journal.pmed.1002584.
33. Belsey J.D. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ* 2012;15:897–905. doi: 10.3111/13696998.2012.689792.
34. Corrao G., Parodi A., Nicotra F., Zambon A., Merlino L., Cesana G.,

- Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardio-vascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–618. doi: 10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
35. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296–1310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
36. Gupta P., Patel P., Strauch B., Lai F.Y., Akbarov A., Marešová V., White C.M.J., Petrák O., Gulsin G.S., Patel V., Rosa J., Cole R., Zelinka T., Holaj R., Kinnell A., Smith P.R., Thompson J.R., Squire I., Widimský J. Jr, Samani N.J., Williams B., Tomaszewski M. Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69:1113–1120. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
37. Sherrill B., Halpern M., Khan S., Zhang J., Panjabi S. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of healthcare costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:898–909. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00550.x.
38. Du L.P., Cheng Z.W., Zhang Y.X., Li Y., Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:902–907. doi: 10.1111/jch.13272.
39. 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;14:1125–1136. doi: 10.5114/aoms.2018.77561.
40. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326:1427. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1427.
41. Bennett A., Chow C.K., Chou M., Dehbi H.M., Webster R., Salam A., Patel A., Neal B., Peiris D., Thakkar J., Chalmers J., Nelson M., Reid C., Hillis G.S., Woodward M., Hilmer S., Usherwood T., Thom S., Rodgers A. Efficacy and safety of quarter-dose blood pressure-lowering agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2017; 70:85–93. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09202.
42. Messerli F.H. Vasodilatory edema: a common side effect of antihypertensive therapy. *Curr Cardiol Rep* 2002;4:479–482. doi: 10.1007/s11886-002-0110-9.
43. Makani H., Bangalore S., Romero J., Wever-Pinzon O., Messerli F.H. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011;124:128–135. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.08.007.
44. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Woodward M., Billot L., Harrap S., Poultier N., Marre M., Cooper M., Glasziou P., Grobbee D.E., Hamet P., Heller S., Liu L.S., Mancia G., Mogensen C.E., Pan C.Y., Rodgers A., Williams B. 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):829–840. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8.
45. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poultier N., Hirakawa Y., Zoungas S., Patel A., Williams B., Harrap S. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63:259–264. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
46. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Боровкова Н. Ю., Шутов А. М., Ничик Т. Е., Сафуанова Г. Ш. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;57(10):39–44. [Kobalava Zhanna D., Villevalde S.V., Borovkova N. Yu., Shutov A.M., Nichik T.E., Safuanova G. Sh. Prevalence of markers of chronic kidney disease in patients with arterial hypertension: results of epidemiological study CHRONOGRAF (in Russ.)] doi.org/10.18087/cardio.2017.10.10041.
47. Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология* 2016;56:18–24. [Glezer M.G., Deev A.D. How to increase the effectiveness of antihypertensive therapy in clinical practice: results of the russian observational program forsazh (in Russ.)]doi: http://dx.doi.org/10.18565/cardio.2016.1.13-24.
48. Dézsi CA, Glezer M, Karpov Y, Brzozowska-Villatte R, Farsang C. Effectiveness of Perindopril/Indapamide Single-Pill Combination in Uncontrolled Patients with Hypertension: A Pooled Analysis of the FORTISSIMO, FORSAGE, ACES and PICASSO Observational Studies. *Adv Ther* 2020 Nov 5. doi: 10.1007/s12325-020-01527-3.
49. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
50. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
51. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
52. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30. [Kobalava Z.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/ Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.)] doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
53. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледеяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(6):29–32. [Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O., Hripaeva V.J., Palashkin R.V., Popova E.A. Metabolic syndrome and kidney: nephroprotection and reduction of cardiovascular risk. «Arterial'naya Gipertenziya» («Arterial Hypertension»). 2018;24(3):369-378. (In Russ.)] https://doi.org/10.18565/cardio.2017.6.29-32.
54. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(10):4130. [Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.)] doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
55. Drexel C., Merlo K., Basile J.N., Watkins B., Whitfield B., Katz J.M., Pine B., Sullivan T. Highly interactive multisession programs impact physician behavior on hypertension management: outcomes of a new CME model. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:97–105. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00399.x.
56. Cervero R.M., Gaines J.K. The impact of CME on physician performance and patient health outcomes: an updated synthesis of systematic reviews. *J Contin Educ Health Prof* 2015; 35:131–138. doi: 10.1002/chp.21290.
57. van Bussel E., Reurich L., Pols J., Richard E., Moll van Charante E., Ligthart S. Hypertension management: experiences, wishes and concerns among older people — a qualitative study. *BMJ Open* 2019;9:e030742.
58. Matthews A., Herrett E., Gasparrini A., Van Staa T., Goldacre B., Smeeth L., Bhaskaran K. Impact of statin related media coverage on use of statins: interrupted time series analysis with UK primary care data. *BMJ* 2016; 353:i3283. doi: 10.1136/bmj.i3283.
59. Marcu A., Black G., Whitaker K. Variations in trust in Dr Google when experiencing potential breast cancer symptoms: exploring motivations to seek health information online. *Health Risk Soc* 2018; 20:325–341. https://doi.org/10.1080/13698575.2018.1550742.
60. Alessa T., Hawley M.S., Hock E.S., de Witte L. Smartphone apps to support self-management of hypertension: review and content analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7:e13645. doi: 10.2196/13645.
61. Cherez-Ojeda I., Vanegas E., Felix M., Mata V.L., Gavilanes A.W.,

- Chedraui P. Use and preferences of information and communication technologies in patients with hypertension: a cross-sectional study in Ecuador. *J Multidiscip Healthc* 2019; 12:583–590. doi: 10.2147/JMDH.S208861.
62. Volk R., Obeid N. What can we do about Dr Google? Using the electronic medical record (EMR) to prescribe reliable online patient education. *J Med Libr Assoc* 2019; 107:606–608. doi: 10.5195/jmla.2019.774.
63. Johnson H.M., LaMantia J.N., Brown C.M., Warner R.C., Zeller L.M., Haggart R.C., Stonewall K., Lauver D.R. My Hypertension Education and Reaching Target (MyHEART): development and dissemination of a patient-centered website for young adults with hypertension. *JMIR Cardio* 2017; 1:e5. doi: 10.2196/cardio.8025.
64. Dunn P.H., Woo B.K.P. Facebook recruitment of Chinese-speaking participants for hypertension education. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12:690–692. doi: 10.1016/j.jash.2018.06.017.
65. Hui C.Y., Creamer E., Pinnock H., McKinstry B. Apps to support self-management for people with hypertension: content analysis. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019; 7:e13257. doi: 10.2196/13257.
66. Bushardt R.L., Massey E.B., Simpson T.W., Ariail J.C., Simpson K.N. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging* 2008; 3:383–389. doi: 10.2147/cia.s2468.
67. Nowak E., Happe A., Bouget J., Paillard F., Vigneau C., Scarabin P.Y., Oger E. Safety of fixed dose of antihypertensive drug combinations compared to (single pill) free-combinations: a nested matched case-control analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2229. doi: 10.1097/MD.0000000000002229.
68. Juraschek S.P., Hu J.R., Cluett J.L., Ishak A., Mita C., Lipsitz L.A., Appel L.J., Beckett N.S., Coleman R.L., Cushman W.C., Davis B.R., Grandits G., Holman R.R., Miller E.R., Peters R., Staessen J.A., Taylor A.A., Thijs L., Wright J.T. Jr, Mukamal K.J. Effects of Intensive Blood Pressure Treatment on Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Individual Participant-based Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 10. doi: 10.7326/M20-4298. Epub ahead of print.
69. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B., Berlowitz D.R., Campbell R.C., Chertow G.M., Fine L.J., Haley W.E., Hawfield A.T., Ix J.H., Kitzman D.W., Kostis J.B., Krousel-Wood M.A., Launer L.J., Oparil S., Rodriguez C.J., Roumie C.L., Shorr R.I., Sink K.M., Wadley V.G., Whelton P.K., Whittle J., Woolard N.F., Wright J.T. Jr, Pawowski N.M.; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315:2673–7382. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
70. Lauffenburger J.C., Landon J.E., Fischer M.A. Effect of combination therapy on adherence among US patients initiating therapy for hypertension: a cohort study. *J Gen Intern Med* 2017;32:619–625. doi: 10.1007/s11606-016-3972-z.
71. Chen X., Hu P., Jiang J., Liu T., Zhong W., Liu H., Zhao Q. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of a fixed-dose combination of olmesartan medoxomil and amlodipine in healthy Chinese males and females. *Clin Drug Investig* 2012;32:783–790. doi: 10.1007/s40261-012-0026-0.
72. Noh Y.H., Lim H.S., Kim M.J., Kim Y.H., Choi H.Y., Sung H.R., Jin S.J., Lim J., Bae K.S. Pharmacokinetic interaction of telmisartan with s-amlodipine: an open-label, two-period crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther* 2012;34:1625–1635. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.05.010.
73. Bowles N.P., Thosar S.S., Herzig M.X., Shea S.A. Chronotherapy for hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:97. doi: 10.1007/s11906-018-0897-4.
74. Akazawa M., Fukuoka K. Economic impact of switching to fixed-dose combination therapy for Japanese hypertensive patients: a retrospective cost analysis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:124. doi: 10.1186/1472-6963-13-124. doi: 10.1186/1472-6963-13-124.
75. Brixner D.I., Jackson K.C. 2nd, Sheng X., Nelson R.E., Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin* 2008;24:2597–2607. doi: 10.1185/03007990802319364.
76. Hong S.H., Wang J., Tang J. Dynamic view on affordability of fixed-dose combination antihypertensive drug therapy. *Am J Hypertens* 2013;26:879–887. doi: 10.1093/ajh/hpt035.
77. Rabbani A., Alexander G.C. Out-of-pocket and total costs of fixed-dose combination antihypertensives and their components. *Am J Hypertens* 2008;21:509–513. doi: 10.1038/ajh.2008.31.
78. Stankus V., Hemmelgarn B., Campbell N.R., Chen G., McAlister F.A., Tsuyuki R.T. Reducing costs and improving hypertension management. *Can J Clin Pharmacol* 2009;16:e151–e155.
79. Bress A.P., Bellows B.K., King J.B., Hess R., Beddhu S., Zhang Z., Berlowitz D.R., Conroy M.B., Fine L., Oparil S., Morisky D.E., Kazis L.E., Ruiz-Negrón N., Powell J., Tamariz L., Whittle J., Wright J.T. Jr, Supiano M.A., Cheung A.K., Weintraub W.S., Moran A.E.; SPRINT Research Group. Cost-effectiveness of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2017; 377:745–755. doi: 10.1056/NEJMsa1616035.
80. Tung Y.C., Lin Y.S., Wu L.S., Chang C.J., Chu P.H. Clinical outcomes and healthcare costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:51–58. doi: 10.1111/jch.12449.
81. Machnicki G., Ong S.H., Chen W., Wei Z.J., Kahler K.H. Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: adherence, persistence, healthcare utilization and costs. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2287–2296. doi: 10.1185/03007995.2015.1098598.
82. Panjabi S., Lacey M., Bancroft T., Cao F. Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2013;7:46–60. doi: 10.1016/j.jash.2012.11.001.
83. Hagendorff A., Freytag S., Muller A., Klebs S. Pill burden in hypertensive patients treated with single-pill combination therapy—an observational study. *Adv Ther* 2013; 30:406–419. doi: 10.1007/s12325-013-0018-3.
84. World Health Organization. Essential medicines selection. An application to include blood pressure lowering drug fixed dose combinations to the model list of essential medicines lists for the treatment of essential hypertension in adults. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/22/fixed-dose_combination_antihypertensives/en/ [Accessed 2018]
85. World Health Organization. WHO drug information. WHO Drug Inf 2002; 17:143–227.
86. Клинические рекомендации МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых». [Clinical guidelines of the Russian Ministry of health «Arterial hypertension in adults» (in Russ.)] https://www.scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf