

Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога

Марина Владимировна Журавлева^{1,2*}, Елена Валентиновна Лучинина³,
Татьяна Владимировна Шелехова³, Светлана Юрьевна Сереброва^{1,2},
Сергей Александрович Белков¹, Артем Иванович Дмитриев⁴,
Галина Ивановна Городецкая^{1,2}

¹ Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Россия, 127051, Москва, Петровский б-р, 8 стр. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Садовая, 137

⁴ Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского
Россия, 109240, Москва, ул. Яузская, 11

Современная тактика лечения артериальной гипертензии (АГ) подразумевает использование как моно, так и комбинированной терапии. При этом монотерапия рекомендуется в основном пациентам низкого риска и тем, у кого систолическое артериальное давление (АД) < 150 мм рт.ст. Также следует отдавать предпочтение монотерапии у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД и у ослабленных пожилых пациентов. Однако большинству пациентов с АГ в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированная терапия. Стартовая комбинированная терапия более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже в низких дозах она обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе. Наиболее часто назначаемые в настоящее время комбинации включают в себя блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или блокатор рецепторов ангиотензина II) с антагонистом кальция или диуретиком. Комбинация лизиноприла с амлодипином не только доказала свою высокую эффективность в различных зарубежных и российских исследованиях, но и оказалась фармакоэкономически более выгодной. Фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина являются оптимальным выбором при лечении больных АГ благодаря всем преимуществам обоих компонентов, входящих в его состав, а также благодаря всем достоинствам комбинированных препаратов: более высоким показателям эффективности и безопасности по сравнению с монотерапией и лучшей приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин/лизиноприл.

Для цитирования: Журавлева М.В., Лучинина Е.В., Шелехова Т.В., Сереброва С.Ю., Белков С.А., Дмитриев А.И., Городецкая Г.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Взгляд клинического фармаколога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(4):601-606. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-12

Combined Therapy of Arterial Hypertension. The Opinion of a Clinical Pharmacologist

Marina V. Zhuravleva^{1,2*}, Elena V. Luchinina³, Tatyana V. Shelekhova³, Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, Sergey A. Belkov¹,
Artem I. Dmitriev⁴, Galina I. Gorodetskaya^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Petrovskii bulv. 8-2, Moscow, 127051 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Sadovaya ul. 137, Saratov, 410012 Russia

⁴ Moscow City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky. Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240 Russia

Modern tactics of treatment of arterial hypertension (AH) involves the use of both monotherapy and combination therapy. Monotherapy is recommended primarily for low-risk patients with systolic blood pressure (BP) < 150 mm Hg. Monotherapy should also be preferred in very high risk patients with high normal BP and frail elderly patients. However, combination therapy is recommended for most hypertensive patients as initial therapy. Starting combination therapy is more effective in lowering BP than monotherapy. Even at low doses, it is usually more effective than maximum dose monotherapy. The most commonly prescribed combinations today contain a renin-angiotensin system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blocker) with a calcium antagonist or diuretic. The combination of lisinopril with amlodipine not only proved its high efficiency in various international and Russian studies, but also turned out to be pharmacoeconomically more profitable. Fixed combinations of lisinopril and amlodipine are the optimal choice in the treatment of hypertensive patients, due to all the advantages of both components: higher efficacy and safety rates compared to monotherapy and better patient adherence to treatment.

Keywords: arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed combination, amlodipine/lisinopril.

For citation: Zhuravleva M.V., Luchinina E.V., Shelekhova T.V., Serebrova S.Y., Belkov S.A., Dmitriev A.I., Gorodetskaya G.I. Combined Therapy of Arterial Hypertension. The Opinion of a Clinical Pharmacologist. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(4):601-606. DOI:10.20996/1819-6446-2020-08-12

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvzhuravleva@mail.ru

Received/Поступила: 10.07.2020

Accepted/Принята в печать: 15.07.2020

Введение

Фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ). При этом прослеживается четкая корреляция между смертностью и уровнем артериального давления (АД), что делает снижение АД до целевых уровней основной (но не единственной) задачей врача [1,2].

Выполненные в разных странах мира исследования, в том числе, положенные в основу актуальных рекомендаций по АГ [2,3], свидетельствуют о том, что значительному числу пациентов с АГ необходимо одновременно принимать не менее двух антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности C) [3,4].

Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы 1 препарата [2,5].

Комбинированная антигипертензивная терапия

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии определяются рядом факторов:

- воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ;
- усиление гипотензивных эффектов препаратов;
- усиление их органопротективных свойств;
- снижение риска побочных явлений;
- простота титрования и назначения;
- более высокая приверженность к лечению [2,6].

Наиболее важными достоинствами комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты нежелательных побочных реакций и улучшение переносимости лечения. Как известно, в большинстве случаев эффективность препарата возрастает с увеличением дозы, однако параллельно существенно возрастает и риск побочных явлений. В связи с этим назначение лекарственных средств (ЛС) в низких дозах значительно реже вызывает нежелательные побочные реакции, чем применение препаратов в субмаксимальных и максимальных дозах [7,8]. Назначение комбинированной терапии позволяет использовать каждый из комбинируемых препаратов в более низких дозах, чем требуется при монотерапии. Кроме того, в ряде случаев возможно получить не только синергичный эффект от комбинации препаратов, но и потенцирование, когда одно из лекарств в комбинации усиливает действие другого, или нивелирует побочные эффекты.

Наиболее эффективно комбинированная терапия АГ предотвращает поражение органов-мишеней, а также приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых

осложнений [9]. Наиболее рациональными антигипертензивными комбинациями являются следующие:

- антагонисты кальция (АК) с диуретиками;
- АК с ингибиторами ангиотензин превращающего фермента (иАПФ);
- АК с блокаторами рецепторов к ангиотензину II (БРА);
- диуретики с иАПФ;
- диуретики с БРА [2].

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии наиболее предпочтительной комбинацией является комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (иАПФ или БРА) с АК или диуретиком [2]. Также могут использоваться другие комбинации 5 основных классов [2, 10-15].

Комбинация иАПФ и АК на сегодняшний день является одной из оптимальных. За счет взаимного потенцирования она обладает выраженными антигипертензивными и органопротективными свойствами и, что важно, практически не вызывает метаболического синдрома.

В исследовании ASCOT-BPLA, в котором сравнивались 2 комбинации ЛС: иАПФ с АК и комбинации бета-адреноблокатора с диуретиком, было показано, что в сравнении с комбинацией бета-адреноблокатора и диуретика при одинаковом снижении АД влияние на конечные точки оказалось лучше при использовании комбинации иАПФ и АК. Еще одно преимущество данной комбинации, выявленное в исследовании – это уменьшение числа новых случаев сахарного диабета 2 типа на 29% (567 случаев против 799) [16]. В исследовании CAFE (Conduit Artery Functional Endpoint, проведенном в рамках ASCOT-BPLA), было показано, что систолическое артериальное давление (САД) и пульсовое АД в аорте было статистически значимо ниже в группе больных, получавших АК и иАПФ [17], по сравнению с пациентами, принимавшими бета-адреноблокатор и диуретик [18].

Значительное превосходство данной комбинации было показано в публикации промежуточных результатов исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [11]. Было обнаружено статистически более выраженное снижение риска (на 20%) сердечно-сосудистых осложнений, в связи с чем исследование завершили досрочно [19]. Результаты этого исследования отмечены в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов, где подчеркивается, что обнаруженный эффект (снижение риска сердечно-сосудистых осложнений) отмечается только при использовании комбинации иАПФ и АК [3].

По литературным данным проводились неоднократные сравнения различных фиксированных ком-

бинаций ЛС, в т.ч. комбинации иАПФ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда и комбинации иАПФ с тиазидными диуретиками.

В результате было обнаружено, что у пациентов, принимавших фиксированные комбинации «иАПФ/амлодипин», частота сердечно-сосудистых заболеваний и смертности оказалась статистически значимо ниже на 19,6%, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом [11], а по снижению риска инфаркта миокарда эта цифра составила 21,2%. Также статистически значимые различия были выявлены в снижении на 13,9% необходимости в проведении коронарной реваскуляризации [11]. По данным крупных фармакоэпидемиологических исследований в России иАПФ в практической медицине лидируют уже многие годы [20,21].

Амлодипин и препараты, его содержащие, входят в первую десятку среди наиболее часто назначаемых лекарственных средств в США [22]. Дополнительным преимуществом амлодипина является возможность использования у беременных.

В исследовании С.В. Недогоды с соавт. [23] сравнивали клиническую эффективность и переносимость двух фиксированных комбинаций – амлодипин/лизиноприл и эналаприл/гидрохлортиазид у пациентов с АГ 1-2 степени высокого и очень высокого риска. По данным офисного измерения АД фиксированная комбинация амлодипин/лизиноприл снижала САД и диастолическое АД (ДАД) на 19,5% и 18,8%, а фиксированная комбинация эналаприл/гидрохлортиазид – на 16,9% и 12,2%, соответственно.

В исследовании О.Д. Остроумовой [24] обе фиксированные комбинации – иАПФ/амлодипин и иАПФ/гидрохлортиазид статистически значимо уменьшали выраженность гипертрофии левого желудочка, причем, первая комбинация в значимо большей степени снизила величину индекса массы миокарда левого желудочка и толщину стенок левого желудочка, несмотря на относительно небольшой (12 нед) период наблюдения.

Сходные данные были получены Р. Бакаевым с соавт. [25], показавшим отчетливое органопротективное действие фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл, ее способность приводить к регрессу гипертрофии левого желудочка, улучшать диастолическую и систолическую функцию левого желудочка и уменьшать выраженность клинических проявлений сердечной и коронарной недостаточности.

В исследовании ELVERA [26] изучали эффективность комбинации амлодипин/лизиноприл у пациентов пожилого возраста с АГ. Показана высокая эффективность данной комбинации, регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение диастолической функции левого желудочка, при этом гипотензивный эф-

фект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки).

Исследование А.А. Донской с соавт. [27] подтвердило статистически значимое снижение САД и ДАД у мужчин и у женщин на фоне терапии фиксированной комбинацией лизиноприла с амлодипином.

Эффективность и хорошая переносимость фиксированной комбинации амлодипин/лизиноприл была подтверждена и в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании HAMLET (Hungarian multicenter study) [28]. В исследовании продемонстрирована большая эффективность данной фиксированной комбинации в снижении АД по сравнению с монотерапией. При положительном терапевтическом эффекте более чем у 90% больных АГ переносимость и безопасность комбинированной и монотерапии были сопоставимы, а частота развития побочных эффектов (отеки голеней) на фоне применения фиксированной комбинации была значимо ниже [28].

В другом исследовании И.Р. Ерш с соавт. [29] изучали клиническую эффективность 12-ти месячной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл у больных с АГ в амбулаторных условиях. Через 6 мес регулярной терапии фиксированной комбинацией амлодипин/лизиноприл было отмечено статистически значимое снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД, а также положительное влияние на параметры утренней динамики АД.

Согласно Клиническим рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертензии [2] комбинированная терапия рекомендуется для большинства пациентов с АГ в качестве начальной терапии, т.е. сразу назначение комбинации ЛС, минуя этап монотерапии. Это позволяет уменьшить число принимаемых таблеток, улучшить приверженность лечению и минимизировать количество врачебных ошибок при назначении антигипертензивной терапии [13,30,31].

По результатам скрининга «МММ19» в России наблюдается низкая приверженность к приему антигипертензивной терапии и недостаточный контроль АГ. Лишь треть пациентов высокого риска измеряли АД в течение последних 12 мес. Более склонны к регулярному приему гипотензивных средств пациенты с АГ, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые осложнения [32].

Применение фиксированных комбинаций в составе одной таблетки позволяет удвоить показатель «эффективность лечения», который в настоящее время составляет около 40% [2]. Интересные данные получили американские ученые по итогам ретроспективного исследования пациентов с АГ (n=484493). У больных, применяющих фиксированную комбинацию, приверженность к терапии была на 13% выше,

чем в группе, которая использовала монокомпонентную терапию, даже в начале лечения [33].

Немаловажным преимуществом является и то, что цена фиксированной комбинации, как правило, ниже стоимости двух отдельных антигипертензивных препаратов того же производителя. Но необходимо упомянуть и о недостатках: невозможность регулирования дозы каждого компонента в отдельности. Однако производители препаратов стараются выпускать комбинированные препараты с различными дозировками [4], что позволяет подобрать необходимую для пациента индивидуальную дозу.

Абсолютными противопоказаниями к назначению комбинированной терапии иАПФ с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда являются: беременность, отек Квинке в анамнезе, гиперкалиемия (сывороточный калий $>5,5$ ммоль/л), двусторонний стеноз почечной артерии. Относительными противопоказаниями: тахикардия, хроническая сердечная недостаточность, острые отеки нижних конечностей в анамнезе [2]. Это связано с основными нежелательными побочными эффектами комбинируемых препаратов. При приеме иАПФ могут возникать такие побочные эффекты, как нарушение функции почек, уремия, острая почечная недостаточность, возможная протеинурия, гиперкалиемия, а для АК – периферические отеки, тахикардия, аритмии, одышка.

Каким группам пациентов наиболее показана комбинация блокатора РАС с АК? В первую очередь, это пациенты с метаболическими нарушениями, для которых данная комбинация является «золотым стандартом». Также эта комбинация рекомендуется пациентам с АГ и периферическим атеросклерозом. У пациентов с АГ и метаболическим синдромом или сахарным диабетом 2-го типа рекомендуется инициировать терапию с комбинации блокатора РАС с АК [2].

Одной из наиболее часто назначаемых фиксированных комбинаций блокатора РАС с АК является комбинация амлодипина и лизиноприла. На сегодняшний день в России зарегистрировано 7 таких препаратов с различными дозами комбинируемых препаратов, 2 из которых импортного производства и 5 – российского. Российский препарат Экламиз (ООО «Озон») при сравнимой эффективности имеет ценовые преимуще-

ства, что способствует импортозамещению и поддержанию российского фармацевтического рынка. Данный препарат обладает высокой антигипертензивной эффективностью, что выражается в достижении целевого уровня АД, имеет хороший профиль безопасности, и, согласно обновленным рекомендациям по диагностике и лечению АГ [2,3], может назначаться в качестве фиксированной комбинации первой линии для лечения пациентов с метаболическими нарушениями на фоне АГ.

Заключение

Современная тактика лечения АГ подразумевает использование как моно, так и комбинированной терапии. При этом монотерапия рекомендуется в основном пациентам низкого риска и тем, у кого САД <150 мм рт.ст. Также следует отдавать предпочтение монотерапии пациентам очень высокого риска с высоким нормальным уровнем АД и ослабленным пожилым пациентам [2]. Однако большинству пациентов с АГ в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированная терапия. Стартовая комбинированная терапия более эффективно снижает АД, чем монотерапия, даже в низких дозах она обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [2,8].

Наиболее часто назначаемые в настоящее время комбинации включают в себя блокатор РАС с АК или диуретиком. Комбинация лизиноприла с амлодипином не только доказала свою высокую эффективность в различных зарубежных и российских исследованиях, но и оказалась фармакоэкономически более выгодной [34]. Фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина являются оптимальным выбором при лечении больных АГ, благодаря всем преимуществам обоих компонентов, входящих в его состав, а также всем достоинствам комбинированных препаратов: более высокими показателями эффективности и безопасности по сравнению с монотерапией и лучшей приверженностью пациентов лечению.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Озон, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Ozon, but it did not affect own opinion of the authors.

References / Литература

- Ostroumova O.D., Vygodin V.A., Dudaev V.A., et al. Efficiency and safety of therapy for arterial hypertension using a fixed combination of amlodipine 5 mg / lisinopril 20 mg in clinical practice: organization and preliminary results of the GEOGRAPHY program. *Cardiology*. 2014; 12: 10-6 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Выгодин В.А., Дудаев В.А., др. Эффективность и безопасность терапии артериальной гипертензии с помощью фиксированной комбинации амлодипин 5 мг / лизиноприл 20 мг в клинической практике: организация и предварительные результаты программы ГЕОГРАФИЯ. *Кардиология*. 2014;12:10-6]. DOI:10.18565/cardio.2014.12.10-16.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2019;16(1):6-31]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Lukina Y.V., Martsevich S.Y. Combination therapy of hypertension – a reliable way to target achieve. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(6):859-64 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Комбинированная терапия артериальной гипертензии - надежный путь достижения цели. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2010;6(6):859-64]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-6-859-864.

5. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;10(34):1921-32. DOI:10.1097/hjh.0000000000001052.
6. Chazova I.E., Karpov Yu.A., Chukaeva I.I., others. Opinion of experts from RMOAG: fixed combination of drugs azilsartan medoxomil and chlorthalidone - expanding the possibilities of combined therapy of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;3:3-6 (In Russ.) [Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Чукаева И.И., др. Мнение экспертов РМОАГ: фиксированная комбинация препаратов азилсартана медоксомил и хлорталидон - расширение возможностей комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Системные Гипертензии*. 2015;3:3-6].
7. Yusuf S., Lonn E., Pais P., et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-43. DOI:10.1056/nejmoa1600177.
8. Wald D.S., Law M., Morris J.K., et al. 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.
9. Vershinina A.M., Reut Yu.S., Gapon L.I., et al. The role of combined antihypertensive therapy in the prevention of target organ damage in patients with arterial hypertension in combination with metabolic disorders. *Medical Science and Education of the Urals*. 2016;1:5-8 (In Russ.) [Вершинина А.М., Реут Ю.С., Гапон Л.И., и др. Роль комбинированной антигипертензивной терапии в профилактике поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями. *Медицинская Наука и Образование Урала*. 2016;1:5-8].
10. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J., et al., ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:2204-13. DOI:10.1056/nejmoa1208799.
11. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al., ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359:2417-28. DOI: 10.1056/nejmoa0806182.
12. Matsuzaki M., Ogiwara T., Umemoto S., et al., Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29:1649-59. DOI: 10.1097/hjh.0b013e328348345d.
13. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., et al., British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006986. DOI:10.1161/jaha.117.006986.
14. Xu W., Goldberg S.I., Shubina M., Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015;350:h158. DOI:10.1136/bmj.h158.
15. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R., et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59:1124-31. DOI:10.1161/hypertensionaha.112.194167.
16. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al.; ASCOT Investigators. 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895-906. DOI:10.1016/s0140-6736(05)67185-1.
17. Williams B. The Conduit Artery Functional Endpoint (CAFE) study in ASCOT. *Journal of Human Hypertension*. 2001;15(11):S69-S73. DOI:10.1038/sj.jhh.1001088.
18. Elliott W. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Yearbook of Cardiology*. 2007;68-9. DOI:10.1016/s0145-4145(08)70037-6.
19. Izzo J.L. Lessons from the ACCOMPLISH trial. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2009;6(119):344-6. DOI:10.20452/pamw.701.
20. Kontsevaya A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitilev S.B. Pharmacoeconomics and the efficacy of antihypertensive treatment in real-life practice of the cardiology referral clinic. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(1):8-17 (In Russ.) [Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б. Фармакоэкономика и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(1):8-17]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-1-8-17.
21. Leonova M.L., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. and a group of researchers. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: an analysis of physicians' adherence (based on the results of the PIFAGOR IV study). *Systemic Hypertension*. 2015; 12(1):19-25 (In Russ.) [Леонова М.Л., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и группа исследователей. Фармакоэкономика артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные Гипертензии*. 2015;12(1):19-25]. DOI:10.26442/2075-082x_12.1.19-25.
22. The top 50 prescription drugs filled in the U.S. Consumers, Drugs, Healthcare Professionals, Industry News [cited by Jun 16, 2020]. Available from: <https://www.lowestmed.com/top-50-prescription-drugs-filled>.
23. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., et al. Comparative effectiveness of fixed-dose combinations of lisinopril/amlodipine and enalapril/hydrochlorothiazide. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(2):25-9 (In Russ.) [Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., и др. Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2013;12(2):25-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-2-25-29.
24. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Lopukhina M.V. Comparative analysis of the efficacy of fixed-dose combinations of amlodipine/lisinopril and bisoprolol/hydrochlorothiazide in patients with essential arterial hypertension combined with obesity and overweight. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(4):443-53 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сравнительный анализ эффективности фиксированных комбинаций амлодипин/лизиноприл и бисопролол/гидрохлортиазид у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с ожирением и избыточной массой тела. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(4):443-53]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-443-453.
25. Bakaev R., Strutynskiy A., Glazunov A., et al. Equator in patients with hypertension, combined with coronary heart disease and chronic heart failure. *Vrach*. 2010;2:44-7 (In Russ.) [Бакаев Р., Струтинский А., Глазунов А., и др. Экватор у больных с гипертонической болезнью, сочетающейся с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. *Врач*. 2010;2:44-7].
26. Terpsstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
27. Donskaja A.A., Morozov S.N., Morozova E.A. Evaluation of the effect of monotherapy with the Equator on hemodynamic parameters in persons with arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2008;6(4) Suppl 2:37 (In Russ.) [Донская А.А. Морозов С.Н., Морозова Е.А. Оценка влияния монотерапии Экватором на гемодинамические показатели у лиц с артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика*. 2008;6(4) Приложение 2:37].
28. Farsang C., a HAMELET Vizsgalok nevelben. A lisinopril es az amlodipin kombinaciojanak elonyei az antihypertensiv terapiaban. A Hypertoniaban adott Amlodipin 5 mg es Lisinopril 10 mg tablettak hatekonysaganak es toleralhatosaganak osszehasonlito vizsgalata kulon es Egyutt alkalmazott Terapiakent (HAMELET). Multicentrikus vizsgalat eredmenyei. *Hypertonia es Nephrologia*. 2004;8(2):72-8.
29. Ersh I.R., Zaicev V.I., Romanchuk E.V., et al. Efficacy of long-term therapy with the Equator in patients with arterial hypertension in ambulatory conditions. *Mezhdunarodnyye Obzory: Klinicheskaya Praktika i Zdorov'e*. 2014;2(8):74-86 (In Russ.) [Ерш И.Р., Зайцев В.И., Романчук Э.В., и др. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях. *Международные Обзоры: Клиническая Практика и Здоровье*. 2014;2(8):74-86].
30. Corrao G., Parodi A., Zambon A., et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by twodrug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28:1584-90. DOI:10.1097/hjh.0b013e328339f9fa.
31. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55:399-407. DOI:10.1161/hypertensionaha.109.139816.
32. Rotar O.P., Tolkunova K.M., Solntsev V.N., et al. Adherence to treatment and control of arterial hypertension within the framework of the Russian MMM screening campaign 19. *Russian Cardiological Journal*. 2020;25(3):37-45 (In Russ.) [Ротарь О. П., Толкунова К. М., Солнцев В. Н., и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский Кардиологический Журнал*. 2020;25(3):37-45]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3745.
33. 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(6):619-25. DOI:10.1007/s11606-016-3972-z.
34. Malchikova S.V., Tarlovskaya E.I. Comparative cost-effectiveness analysis of different options for antihypertensive therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5:35-40 (In Russ.) [Мальчикова С.В., Е.И. Тарловская. Сравнительный анализ «затраты-эффективность» различных вариантов антигипертензивной терапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2009;5:35-40]. DOI:10.20996/1819-6446-2009-5-5-35-40.

About the Authors:

Marina V. Zhuravleva – MD, PhD, Professor, Deputy Director, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University

Elena V. Luchinina – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Tatyana V. Shelekhova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Occupational Pathology, Hematology and Clinical Pharmacology, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky

Svetlana Yu. Serebrova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Sergey A. Belkov – MD, PhD, Professor, Leading Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Artem I. Dmitriev – MD, Moscow City Clinical Hospital named after I.V. Davydovsky

Galina I. Gorodetskaya – MD, PhD, Assistant, Chair of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Leading Analyst, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Сведения об авторах:

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., профессор, зам. директора, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Лучинина Елена Валентиновна – к.м.н., доцент, кафедра профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Шелехова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой профпатологии, гематологии и клинической фармакологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

Сереброва Светлана Юрьевна – д.м.н, профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; профессор, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Белков Сергей Александрович – д.м.н., профессор, ведущий аналитик, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Дмитриев Артем Иванович – врач, Городская клиническая больница им. И.В. Давыдовского

Городецкая Галина Ивановна – к.м.н., ассистент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; ведущий аналитик, Центр клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения