



Пырочкин А.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: выбор имеет значение

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 20.03.2025

Принята: 24.04.2025

Контакты: morbid_ru@mail.ru

Резюме

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных лекарственных средств, контроль над уровнем артериального давления зачастую остается неудовлетворительным. В статье с позиций современных клинических рекомендаций по артериальной гипертензии рассматривается роль тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с хроническим повышением артериального давления. Особое внимание уделено сравнению фармакокинетических свойств и обширной доказательной базе эффективности индапамида, хлорталидона и гидрохлортиазида. Продемонстрированы не только их высокие антигипертензивные свойства, но и благоприятное влияние на органопroteкцию и прогноз. Подробно обсуждаются предпочтительные сценарии выбора двойных фиксированных комбинаций с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом, возможности в назначении тройной фиксированной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диуретики, фиксированные комбинации, индапамид, хлорталидон, периндоприл, амлодипин, гидрохлортиазид

Pyrochkin A.

Belarusian Sate Medical University, Minsk, Belarus

Diuretics in the Treatment of Arterial Hypertension: Choice Matters

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 20.03.2025

Accepted: 24.04.2025

Contacts: morbid_ru@mail.ru

Abstract

Despite a wide range of antihypertensive drugs, blood pressure control often remains unsatisfactory.

The article examines the role of thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of patients with chronic high blood pressure from the perspective of current clinical



guidelines for arterial hypertension. Particular attention is paid to the comparison of pharmacokinetic properties and extensive evidence base for indapamide, chlorthalidone, and hydrochlorthiazide effectiveness. Both their high antihypertensive properties and favorable effects on organoprotection and prognosis are demonstrated. Preferred scenarios for choosing dual fixed combinations with the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril, and possibilities of prescribing a triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine are discussed in detail.

Keywords: arterial hypertension, diuretics, fixed combinations, indapamide, chlorthalidone, perindopril, amlodipine, hydrochlorothiazide

■ ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, определяющим общую смертность у женщин, и вторым после табакокурения у мужчин (2020 г.) [1]. В Республике Беларусь распространенность АГ составляет 24% среди женщин и 34% среди мужчин (2017 г.) [2]. При этом, по данным исследования STEPS (2020 г.), доля лиц с установленной АГ, принимающих с разной степенью эффективности лекарственные средства для коррекции повышенного артериального давления (АД), составляет всего 66% [4].

Этиология АГ остается не до конца выясненной, но выявлен ряд факторов, тесно и независимо связанных с повышением АД: возраст, избыточная масса тела, наследственная предрасположенность, избыточное потребление натрия (>5 г/день), злоупотребление алкоголем и гиподинамия. Стойкое и длительное повышение АД обусловлено изменением соотношения трех гемодинамических показателей: повышением общего периферического сосудистого сопротивления, увеличением сердечного выброса (минутного объема) и увеличением объема циркулирующей крови. Наиболее важными патогенетическими звеньями формирования и прогрессирования эссенциальной АГ являются активация симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в том числе повышение продукции минералокортикоидов (альдостерона и др.); нарушение мембранного транспорта катионов (натрия, кальция, калия); увеличение реабсорбции натрия в почках; дисфункция эндотелия с преобладанием продукции вазоконстрикторных субстанций (тканевого ангиотензина II, эндотелина) и снижением выработки депрессорных соединений (брадикинина, оксида азота, простациклина и др.); структурные изменения сосудистой стенки артерий мышечного (резистивного) и эластического типа; нарушение микроциркуляции (снижение плотности капилляров); нарушение барорецепторного звена системы центральной регуляции уровня АД; повышение жесткости крупных сосудов.

Согласно современным рекомендациям, эффективное снижение АД и сердечно-сосудистого риска продемонстрировали такие классы антигипертензивных лекарственных средств, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные), дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (ДБКК), поэтому именно они показаны в качестве базисной антигипертензивной стратегии. В этом

обзоре особое внимание будет уделено гидрохлортиазиду (ГХТ), хлорталидону (ХТД) и индапамиду (ИНД) – трем основным диуретикам, которые чаще всего используют для лечения АГ.

■ МЕСТО ДИУРЕТИКОВ В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Лечению АГ посвящено большое количество международных документов. В рекомендациях ВОЗ по фармакологическому лечению гипертензии у взрослых 2021 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики указаны в качестве терапии первой линии наряду с другими классами препаратов первой линии [5]. В глобальных практических рекомендациях Международного общества гипертензии 2020 г. тиазидоподобные диуретики стоят предпочтительнее тиазидных диуретиков и рекомендуются в рамках 3-го этапа терапии после 1-го этапа (начало комбинированной терапии низкими дозами иАПФ/БРА и ДБКК) и 2-го этапа (максимизация доз обоих препаратов первой линии). Тиазидные диуретики рекомендуются, когда тиазидоподобные диуретики недоступны [6]. В клинических практических рекомендациях по ведению АГ Европейского общества гипертензии (ESH, 2023) большинству пациентов с АГ рекомендуется начинать терапию с комбинации двух препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РАС (ингибитор АПФ либо БРА) с ДБКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком (IA) [7]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC, 2024) по лечению повышенного АД и гипертензии также не указано предпочтений в назначении тех или иных диуретиков [8]. А в рекомендациях Национального института передового опыта в области здравоохранения и ухода Великобритании (NICE, 2019) «Гипертензия у взрослых: диагностика и лечение» сказано: «Если вы начинаете или меняете лечение диуретиками при гипертензии, предложите тиазидоподобный диуретик, например индапамид, вместо обычного тиазидного диуретика, такого как бендрофлуметиазид или ГХТ». Руководство по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого кровяного давления у взрослых Американского колледжа кардиологов (ACC, 2017) фокусируется на ХТД и считает его предпочтительным из-за длительного периода полувыведения и доказанного в исследованиях снижения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (IA) [9]. В научном заявлении Американской кардиологической ассоциации 2018 г. «Резистентная гипертензия: выявление, оценка и лечение» сказано, что после оптимизации образа жизни и соблюдения режима лечения тиазидные диуретики следует заменить на тиазидоподобные в оптимальной дозировке в качестве первого шага в лечении резистентной АГ [10]. Канадские рекомендации по профилактике, диагностике, оценке риска и лечению гипертензии у взрослых и детей 2020 г. гласят, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики считаются терапией первой линии для лечения гипертензии (среди других классов, включая иАПФ/БРА и ДБКК); тиазидоподобные диуретики предпочтительнее обычных тиазидов [11]. В рекомендациях по профилактике и лечению гипертензии – отчете Ревизионного комитета Китайской Народной Республики 2018 г. тиазидные и тиазидоподобные диуретики одинаково рекомендуются для лечения АГ в моно- и комбинированной терапии [12]. В рекомендациях Кореянского общества гипертензии по лечению гипертензии: «Часть II – диагностика и лечение гипертензии» 2018 г. говорится, что тиазидные или тиазидоподобные диуретики можно использовать в качестве препаратов первой линии с предпочтением ХТД или

ИНД в комбинированной терапии (IIa B). Тиазидоподобные диуретики, такие как ХТД и ИНД, более эффективны, чем ГХТ [13]. А в рекомендациях Японского общества гипертензии по лечению гипертензии (JSH 2019) тиазидные и тиазидоподобные диуретики одинаково рекомендуются для лечения АГ в моно- и комбинированной терапии (среди других классов, включая иАПФ/БРА и ДБКК) [14].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что мнение экспертного сообщества во всем мире по выбору диуретиков для лечения АГ разнится, в отличие от препаратов других основных классов антигипертензивных средств.

■ КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ТИАЗИДНЫХ И ТИАЗИДОПОДОБНЫХ ДИУРЕТИКОВ [15]

Диуретики – одни из самых первых лекарственных средств, которые стали использоваться в клинической практике для лечения отеочного синдрома и АГ.

1958 г. – хлортиазид стал первым доступным тиазидным диуретиком.

1959 г. – ГХТ одобрен для использования.

1960 г. – ХТД одобрен для использования.

1965 г. – ГХТ / триамтерен комбо одобрен для использования.

1969 г. – ИНД одобрен для использования.

1986 г. – ГХТ / эналаприл комбо одобрен для использования.

В 90-е годы прошлого века были проведены самые первые значимые рандомизированные клинические исследования (РКИ) с ХТД (MRFIT, SHEP) и ГХТ (MRC, MIDAS).

В 2000-е годы продолжила накапливаться доказательная база и проводились РКИ: ALLHAT (ХТД); ANBR-2, ACCOMPLISH (ГХТ), PROGRESS (2001), ADVANCE (2007), HYVET (2008) – крупнейшие РКИ с ИНД.

Интерес к диуретикам и их оптимальному выбору сохраняется и в настоящее время. В 2022 г. опубликованы результаты сравнения эффективности и безопасности ХТД и ГХТ (Diuretic Comparison Project NCT02185417). Продолжается набор участников в РКИ Evaluating Diuretics in Normal Care – EVIDENCE; ISRCTN46635087 – сравнение ИНД с бендрофлуметиазидом.

■ СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИУРЕТИКОВ

По своим фармакологическим и фармакокинетическим свойствам молекулы диуретиков существенно различаются (табл. 1).

ХТД обладает сверхдлительным периодом полувыведения до 60 часов и продолжительностью действия до 72 часов. ГХТ при однократном приеме действует в среднем до 8–12 часов, что не гарантирует 24-часовую защиту от повышенного АД. ИНД является «золотой серединой» и действует от 24 до 36 часов. Плейотропными свойствами обладают только тиазидоподобные диуретики (табл. 2).

Первоначально ИНД разрабатывался как блокатор «медленных» кальциевых каналов, благодаря чему он способен повышать эластичность стенок артерий и снижать общее периферическое сопротивление, то есть обладает прямым вазодилатирующим свойством. Лишь позже было отмечено его салуретическое и умеренное диуретическое свойство. Двойной механизм действия является очевидным преимуществом.

Таблица 1
Сравнение фармакологических свойств диуретиков [15]
Table 1
Comparison of pharmacological properties of diuretics [15]

	Гидрохлортиазид	Хлорталидон	Индапамид
Период полувыведения	Бифазный (2–15 часов, в среднем 6 часов)	40–60 часов	14–24 часа, в среднем 18 часов
Объем распределения, л/кг	2–4	3–13	25
Продолжительность действия	12–14 часов	24–72 часа	24–36 часов
Биодоступность	70%	65%	100%
Метаболизм	50–70% выведения почками	50–74% выведения почками в неизмененном виде	Печенью (экстенсивно), 70% почками
Обычные дозировки, мг	12,5–50	12,5–25	1,25–2,5
Плейотропные свойства	Нет	Да	Да

Таблица 2
Плейотропные свойства диуретиков [15]
Table 2
Pleiotropic properties of diuretics [15]

Характеристики	Предполагаемые преимущества	Молекула, степень
Ингибирование карбоангидразы	Эндотелиальная и гладкомышечная релаксация; уменьшение гипертрофии вследствие ишемии тканей	ХТД (+++) ИНД (++) ГХТ (+)
Увеличение выработки простагландинов E2 и F2α в почках	Увеличение почечного кровотока	ХТД (+) ИНД (+)
Снижение агрегации тромбоцитов	Снижение риска инсульта	ХТД (+) ИНД (+)
Ингибирование экспрессии RhoA и Rho-киназы	Коррекция дисфункции эндотелия, снижение воспаления	ХТД (+) ИНД (+)
Снижение транскрипции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) C и трансформирующего фактора роста (TGF) β3	Снижение ангиогенеза; увеличение проницаемости сосудов, уменьшение сердечной недостаточности	ХТД (+)
Снижение оксидативного стресса	Улучшение функции эндотелия, вазомоторного тонуса	ИНД (+)
Антагонизм кальциевых каналов	Независимое от диуреза снижение АД	ИНД (+)

■ ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИКОВ НА АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. обеспечивает снижение риска смертности от всех причин на 13%, основных сердечно-сосудистых событий – на 20%, развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 17%, инсульта – на 27%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – на 28% [3].

К сожалению, исследований прямого сравнения антигипертензивной активности ХТД и ИНД не проводилось. Мы можем только косвенно судить об этом на основании сравнения с активностью ГХТ. Метаанализ 14 РКИ с участием 883 пациентов показал, что ИНД более эффективен в снижении систолического АД, чем ГХТ (–5,1 мм рт. ст., 95% ДИ –8,7–1,6; p=004), и ХТД более эффективен, чем ГХТ (–3,6 мм рт. ст., 95% ДИ –7,3–0,0; p=0,052) [16].



Метаанализ 80 РКИ по сравнению эффективности 16 современных антигипертензивных препаратов различных классов (ГХТ, ИНД замедленного высвобождения (SR), атенолол, амлодипин, лерканидипин, манидипин, эналаприл, рамиприл, трандолаприл, кандесартан, ирбесартан, лосартан, ольмесартан, телмисартан, валсартан и алискерен) с участием 10 818 пациентов показал, что средневзвешенное снижение систолического АД за 8–12 недель было наиболее выражено при приеме диуретиков, в частности ИНД SR 1,5 мг/сут (среднее изменение от исходного уровня –22,2 мм рт. ст.), и это обеспечило дополнительное снижение АД на 8 мм рт. ст., нежели у любого из других оцениваемых препаратов (в любой рассматриваемой дозировке) [17]. В крупнейшем РКИ ALLHAT в группе 15 255 пациентов, принимавших ХТД в качестве первого антигипертензивного препарата в течение 1 года, среднее изменение систолического АД от исходного уровня составило –10,1 мм рт. ст. [18].

Таким образом, ИНД SR, по-видимому, обеспечивает наиболее эффективное снижение систолического АД, самого сложного параметра для контроля.

■ ВЛИЯНИЕ ДИУРЕТИКОВ НА ПРОГНОЗ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

В исследовании Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP, 1979 г.) с участием 10 940 пациентов с АГ за 5 лет наблюдения было достигнуто значительное снижение смертности на 17% в сравнении с обычной практикой в группе пациентов, принимавших ХТД. При этом суточная доза диуретика составила 25–100 мг. 17% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, 8,3% имели сексуальные расстройства [19].

В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT, 1981 г.) сравнили 12 866 пациентов, которые принимали обычную антигипертензивную терапию, ГХТ или ХТД. В группе ГХТ смертность была на 16%, а частота ИБС на 44% выше по сравнению со стандартной терапией. А в группе ХТД смертность оказалась на 41%, а частота ИБС на 58% ниже, чем в группе стандартной терапии. Кроме того, в группе получавших хлорталидон нефатальные сердечно-сосудистые события, инфаркт миокарда (ИМ) встречались достоверно реже, чем в группе ГХТ ($p=0,0017$ и $p=0,0001$ соответственно). Когда пациентов перевели с ГХТ на ХТД, было отмечено достоверное снижение риска ИБС на 28% ($p<0,04$) [20].

В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP, 1991 г.) участвовало 4736 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической АГ. За 4,5 года наблюдения в группе ХТД в качестве первого шага отмечалось снижение частоты инсульта на 36% без значимого влияния на нефатальный ИМ и коронарную смерть. При этом суточная доза диуретика составила 25–50 мг. У 3,8% развилась гипокалиемия, а у 6,5% был диагностирован сахарный диабет (СД) [21].

В конце 2002 г. были опубликованы результаты исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [18]. Основной целью РКИ являлось выяснение эффективности по снижению фатальных исходов ИБС и нефатальных ИМ у пациентов с АГ с высоким сердечно-сосудистым риском при лечении ДБКК (амлодипин), иАПФ (лизиноприл) или альфа-адреноблокатором (доксазозин) при сравнении каждого из этих препаратов с диуретиком (ХТД) в суточной дозе 12,5–25 мг. В исследование было включено 33 357 пациентов. В качестве первичной конечной точки анализировали все случаи смерти от ИБС, нефатальные ИМ. В качестве основных вторичных точек анализировали все

случаи летальности, фатальные и нефатальные инсульты, комбинации различных форм ИБС (впервые возникшая стенокардия, коронарная реваскуляризация, госпитализации по поводу стенокардии), комбинации различных вариантов ССЗ: комбинации всех форм ИБС, инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), заболевания периферических артерий. Важно отметить, что, согласно протоколу исследования, при неэффективности основного препарата к лечению добавляли атенолол, а также резерпин, клонидин и гидралазин. Основными итогами исследования ALLHAT можно считать следующие. Диуретики, ДБКК и иАПФ одинаково эффективны в предотвращении летальных исходов от ИБС и нефатальных ИМ, а также общего числа летальных исходов у пациентов с АГ. Диуретики в сравнении с ДБКК лучше предотвращают развитие ХСН и одинаково эффективны в предотвращении развития острого коронарного синдрома. Диуретики в сравнении с иАПФ лучше снижают АД, предотвращают инсульты и ХСН у представителей негроидной расы, а также лучше снижают АД и риск развития ХСН у пожилых. Диуретики в сравнении с иАПФ вызывают большее количество метаболических сдвигов: 1 из 8 пациентов нуждался в добавках калия, отмечено 43% повышение риска СД. Использование альфа-адреноблокаторов в сравнении с диуретиками и иАПФ приводит к развитию большего числа сердечно-сосудистых осложнений, особенно ХСН. Результаты РКИ не могут быть полностью экстраполированы на популяцию Республики Беларусь, поскольку в ее структуру не входят представители негроидной расы, которые составили 35% участников ALLHAT.

Во всех исследованиях, в которых были получены значимые результаты с ГХТ, его доза была 50 мг или он назначался 2 раза в сутки, в то время как в рутинной клинической практике максимальная терапевтическая доза составляет 25 мг. При 24-часовом мониторинговании ГХТ снижает систолическое АД только на 7,5 мм рт. ст. и ДАД на 4,6 мм рт. ст. Кроме того, препарат не контролирует АД в самые опасные ночные и предутренние часы. На сегодняшний день для ГХТ мало данных по влиянию на прогноз, частоту сердечно-сосудистых событий и инсультов. Исследования, в которых доказано влияние диуретиков на прогноз, проведены в основном с ХТД или ИНД.

В РКИ с участием 6083 пожилых пациентов с АГ сравнивалась терапия ГХТ в дозе 12,5–25 мг в сут. с иАПФ. В группе иАПФ риск развития всех сердечно-сосудистых событий или смерти от всех причин оказался ниже на 11%, а риск развития ИМ – на 32% [22].

В исследовании ACCOMPLISH (2008 г.) приняло участие 11 506 пациентов с АГ высокого риска. Тестировалась эффективность комбинированной терапии иАПФ (беназаприл) с ДБКК (амлодипин) и ГХТ в суточной дозе 12,5–25 мг. Риск суммарной смертности от сердечно-сосудистых причин и сердечно-сосудистых событий в группе беназаприл + амлодипин оказался на 20% ниже, чем в группе беназаприл + ГХТ, в основном за счет фатальных и нефатальных ИМ и реваскуляризации [23].

В 2020 г. были опубликованы результаты когортного наблюдательного исследования Large-Scale Evidence Generation and Evaluation in a Network of Databases (LEGEND) [24]. Проанализированы результаты лечения АГ на основе ХТД и ГХТ с 2001 по 2018 г. по 730 225 пациентам из 3 крупных баз данных (61,6% – женщины). По кардиальным конечным точкам: ИМ, смерть от всех причин, сердечно-сосудистые события, сердечно-сосудистая смертность, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, брадикардия, ХСН – у ХТД не оказалось преимуществ перед ГХТ.



В группе ГХТ было меньше аритмий и синкопальных состояний (ОР 1,19; 95% ДИ 1,07–1,33). При анализе вторичных эффектов (острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, электролитные нарушения) терапия ГХТ оказалась безопаснее ХТД. В группе ХТД отмечено повышение риска развития гипокалиемии (ОР 2,72; 95% ДИ 2,38–3,12), гипонатриемии (ОР 1,31; 95% ДИ 1,16–1,47); острой почечной недостаточности (ОР 1,37; 95% ДИ 1,15–1,63), СД 2-го типа (ОР 1,21; 95% ДИ 1,12–1,30).

Полученные результаты неожиданно отличались от всех ранее опубликованных, поэтому встал вопрос о необходимости проведения полноценного РКИ. В 2022 г. опубликованы результаты исследования «ХТД против ГХТ при гипертензии – сердечно-сосудистых событиях» с участием 13 523 пациентов, средний возраст 72 года, которые получали ГХТ в суточной дозе 25 или 50 мг и рандомизированно продолжили терапию ГХТ или перешли на ХТД в суточной дозе 12,5 или 25 мг. Композитная первичная конечная точка включала нефатальный ИМ, инсульт, ХСН, приведшую к госпитализации, срочную коронарную реваскуляризацию при нестабильной стенокардии и смерть, не связанную с онкологией. Также оценивалась безопасность. За 5 лет наблюдения после рандомизации не наблюдалось различий между группами в возникновении любого из компонентов первичной конечной точки. Частота гипокалиемии была выше в группе ХТД, чем в группе ГХТ (6,0% против 4,4%, $p < 0,001$), то же самое отмечено для уровня калиемии $< 3,1$ ммоль/л (5,0% против 3,6%, $p < 0,001$) и госпитализации по причине гипокалиемии (1,5% и 1,1% соответственно, $p < 0,001$) [25].

Идентичное по дизайну исследование Evaluating Diuretics in Normal Care (EVIDENCE, ISRCTN (46635087)) в настоящее время проводится в Шотландии. В РКИ включено на уровне врачей первичной медицинской помощи более 12 700 пациентов с АГ. В ходе рандомизации 1 : 1 бендрофлуметиазид 2,5 мг и 5 мг или ИНД (SR) 1,5 мг были заменены на ИНД 2,5 мг, а ИНД 2,5 мг, 1,25 мг и 1,5 мг ИНД (SR) или бендрофлуметиазид 5 мг были заменены на бендрофлуметиазид 2,5 мг. Первичная конечная точка включает фатальный или нефатальный ИМ, коронарную реваскуляризацию, фатальный или нефатальный инсульт, фатальную или нефатальную ХСН и сосудистую смерть. Также будут оцениваться смертность от всех причин, метаболические осложнения (гипокалиемия и гипонатриемия), новые случаи СД [26]. По мнению экспертов, результаты позволят ответить на вопрос о наличии либо отсутствии преимуществ ИНД над тиазидными диуретиками.

Доказательная база ИНД гораздо современнее, чем ХТД и ГХТ.

В исследовании PROGRESS (2001 г.) приняло участие 6105 пациентов с АГ, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Пациенты принимали предшествующую терапию и плацебо или активную терапию иАПФ периндоприлом $\pm$ ИНД. За 4 года наблюдения в группе активного лечения достигнуто снижение риска инсульта (первичная конечная точка) на 28% (95% ДИ 17–38, $p < 0,0001$). Комбинированная терапия с ИНД привела к снижению риска инсульта на 43% (95% ДИ 30–54, $p < 0,0001$). Также отмечено снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 26% (95% ДИ 16–34, $p < 0,0001$) [27].

В 2008 г. опубликованы результаты исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), участниками которого были 3845 пациентов с АГ старше 80 лет, принимавших либо ИНД (SR) 1,5 мг, либо плацебо. Периндоприл (2 или 4 мг) или плацебо добавлялись при необходимости для достижения целевого АД 150/80 мм рт. ст.

Первичной конечной точкой был фатальный или нефатальный инсульт. В анализе «intention-to-treat» активное лечение было связано с 30%-м снижением частоты фатальных или нефатальных инсультов (95% ДИ –1–51; $p=0,06$), 39%-м снижением частоты смерти от инсульта (95% ДИ 1–62; $p=0,05$), 21%-м снижением частоты смерти от любой причины (95% ДИ 4–35; $p=0,02$), 23%-м снижением частоты смерти от сердечно-сосудистых причин (95% ДИ –1–40; $p=0,06$) и 64%-м снижением частоты ХСН (95% ДИ 42–78; $p<0,001$). В группе активного лечения было зарегистрировано меньше серьезных нежелательных явлений (358 против 448 в группе плацебо; $p=0,001$). По рекомендации независимого Комитета по мониторингу результатов исследование было прекращено досрочно, т. к. в группе активного лечения выявили достоверное снижение риска инсультов и общей смертности. Дополнительное исследование HYVET-COG (cognitive function assessment) показало, что снижение высокого АД способно ослабить или замедлить развитие деменции. Исследование HYVET было признано важнейшим клиническим исследованием 2008 г. в рейтинге Общества клинических исследований и Американской ассоциации сердца [28].

Диуретики могут оказывать неблагоприятное дозозависимое влияние на уровень гликемии. Длительная терапия этими препаратами увеличивает риск развития СД [18, 24]. Известны механизмы, приводящие к ухудшению углеводного обмена на фоне лечения диуретиками. Тиазиды, в частности, стимулируют секрецию ренина, и, следовательно, их назначение приводит к повышению концентрации ангиотензина II, что может ухудшать кровоток в скелетной мускулатуре. Кроме того, гипокалиемия, вызванная применением диуретиков, может нарушать секрецию инсулина поджелудочной железой. Сочетанное применение диуретиков в небольших дозах и иАПФ также может уменьшить риск развития СД. Вместе с тем ИНД практически не оказывает негативного влияния на метаболизм глюкозы и калия, следовательно, вероятность развития СД на фоне использования этого препарата, особенно в комбинации с ингибитором АПФ, минимальна.

Тем интереснее кажутся результаты исследования ADVANCE (2007 г.), посвященного влиянию фиксированной комбинации периндоприла и ИНД на макро- и микрососудистые исходы у пациентов с АГ и СД 2-го типа [29]. 11 140 участников были рандомизированы для лечения фиксированной комбинацией периндоприла и ИНД или плацебо в дополнение к текущей терапии. Композитная первичная конечная точка включала смерть от ССЗ, нефатальный инсульт или нефатальный ИМ, а также новое или ухудшающееся почечное или диабетическое заболевание глаз. Через 4,3 года наблюдения относительный риск крупного макрососудистого или микрососудистого события снизился на 9% (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83–1,00, $p=0,04$). Относительный риск смерти от ССЗ снизился на 18% (ОР 0,82, 95% ДИ 0,68–0,98, $p=0,03$), а риск смерти от всех причин – на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98, $p=0,03$).

Важно отметить, что дозы ИНД, назначаемые в исследованиях PATS, PROGRESS, HYVET, ADVANCE, соответствуют используемым в реальной клинической практике в настоящее время (1,25–2,5 мг в сут.).

Результаты метаанализа 2015 г. по влиянию различных антигипертензивных лекарственных средств на исходы при АГ позволили рассчитать среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (NNT). Для того чтобы предотвратить 1 смерть от всех причин на 1000 пациентов за 5 лет, необходимо пролечить ХТД 82 пациента, ИНД – 37, ГХТ – 95 человек.

Для предотвращения сердечно-сосудистой смерти необходимо пролечить 96, 55 и 59 пациентов соответственно, а для предотвращения инсульта – 40, 29 и 46. Таким образом, ИНД превосходит другие диуретики в снижении абсолютного риска [30].

■ ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В рекомендациях ESC по лечению повышенного АД и гипертензии 2024 г. предложен следующий алгоритм ступенчатой антигипертензивной терапии [8]. Большинству пациентов следует начинать лечение с комбинации 2 лекарственных средств, предпочтительно в форме 1 таблетки (фиксированные комбинации, ФК).

Преимущества ФК заключаются во влиянии на различные механизмы патогенеза АГ, нейтрализации противодействующих механизмов (более выраженное снижение АД в сравнении с монотерапией, даже в максимальной дозе), повышении приверженности пациента лечению, уменьшении числа и степени проявлений побочных эффектов, уменьшении числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, даже при АГ I степени, а также исключении возможности назначения нерациональных комбинаций. У пациентов, принимающих ФК лекарственных средств, в сравнении со свободными комбинациями, реже случаются неблагоприятные сердечно-сосудистые события: острые коронарные синдромы, ИМ, транзиторные ишемические атаки, инсульты, ХСН, смертельные исходы и необходимость в проведении реваскуляризации.

ФК, доступные в Республике Беларусь на январь 2025 г., представлены в табл. 3. Для стартовой терапии АГ и для перевода со свободных комбинаций может быть использована двухкомпонентная фиксированная комбинация индапамид/периндоприл, представленная оригинальным препаратом Нолипрел®А («Сервье», Франция). Широкий спектр дозировок Нолипрел®А 0,625/2,5 мг, Нолипрел®А форте 1,25/5 мг и Нолипрел®А Би-форте 2,5/10 мг позволяет врачу персонализировать терапию АГ для каждого пациента в соответствии с клинической ситуацией и обеспечивает повышение ее эффективности [33].

Несмотря на большое число двухкомпонентных препаратов, контроль АД во многих случаях остается сложной задачей. Если АД не контролируется комбинацией двух лекарственных средств в низких дозах, то в отличие от предыдущих гайдлайнов,

Таблица 3
ФК, доступные в Республике Беларусь
Table 3
SPCs available in the Republic of Belarus

иАПФ и ДБКК Лизиноприл + амлодипин Периндоприл + амлодипин Рамиприл + амлодипин	БРА и ДБКК Валсартан + амлодипин Лозартан + амлодипин Телмисартан + амлодипин	иАПФ + ДБКК + диуретик Периндоприл + амлодипин + ИНД
иАПФ и диуретик Эналаприл + ГХТ Лизиноприл + ГХТ Рамиприл + ГХТ Периндоприл + ИНД	БРА и диуретик Валсартан + ГХТ Лозартан + ГХТ Телмисартан + ГХТ Кандесартан + ГХТ Азилсартан + ХТД	БРА + ДБКК + диуретик Валсартан + амлодипин + ГХТ
В-блокатор и иАПФ Бисопролол + периндоприл	В-блокатор и ДБКК Бисопролол + амлодипин	В-блокатор и диуретик Атенолол + ХТД

рекомендуется не титровать дозу двойной терапии до максимально переносимой, а использовать низкодозовую комбинацию из трех лекарств, обычно иАПФ или БРА с БКК и диуретиком, желательно в виде ФК.

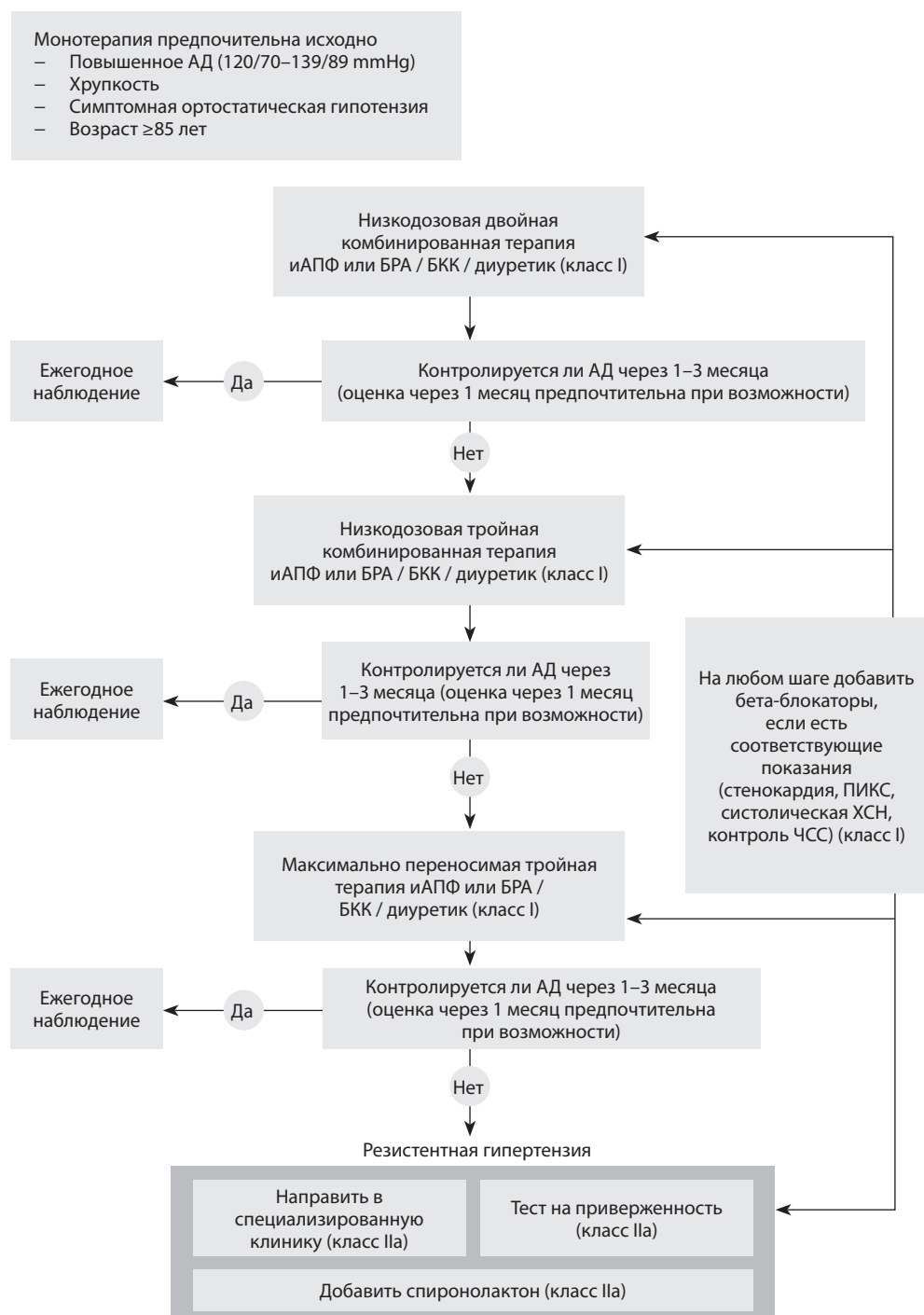
■ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СЦЕНАРИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ПЕРИНДОПРИЛА И ИНДАПАМИДА

1. Назначение ФК периндоприла с ИНД позволяет увеличить суточную экскрецию натрия с мочой и более эффективно контролировать АД у пациентов, злоупотребляющих солью или с солечувствительной АГ.
2. Симптомы задержки жидкости проявляются у женщин, склонных к полноте, в период перименопаузы. Часто в попытке улучшить внешний вид такие пациентки прибегают к использованию форсированного диуреза с помощью петлевых диуретиков, принимая их 1 раз в неделю. В этот момент происходит резкая гиперактивация РААС, а также повышение вязкости крови с развитием склонности к тромбообразованию, что может быть опасным, особенно при сопутствующем применении гормональной заместительной терапии. Хроническое поступление низких доз ИНД в составе ФК может уменьшить симптомы задержки жидкости без рикошетной активации РААС.
3. ФК периндоприла с ИНД целесообразна пациентам с АГ и ХСН с проявлениями задержки жидкости в организме (отеки, одышка). В исследовании HYVET частота ХСН снизилась на 64%. В научном заявлении Ассоциации сердечной недостаточности, Европейской ассоциации сердечного ритма, ESC и ESH 2023 г. «Фенотипы пациентов с ХСН с сохраненной фракцией выброса для принятия терапевтических решений» АГ признана основной причиной развития ХСН и именно ИНД рекомендован для лечения [31].
4. Периндоприл с ИНД показан также пожилым людям, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку (PROGRESS, HYVET), а также при непереносимости ДБКК в анамнезе.
5. ФК периндоприла с ИНД целесообразна пациентам с АГ и СД 2-го типа для профилактики микрососудистых и макрососудистых осложнений (ADVANCE).

■ МЕСТО ТРОЙНОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Большинство пациентов с неконтролируемым АД продолжают получать 2-компонентную терапию в то время, когда они нуждаются в дополнительном препарате для достижения адекватного контроля АД. Исходя из современных рекомендаций, можно сделать вывод о том, что необходимость в назначении ФК из трех антигипертензивных лекарственных средств существует минимум у 25–30% пациентов с АГ.

В настоящее время на рынке представлено не так много средств, содержащих три препарата в одной таблетке для фармакотерапии АГ, в связи с чем особый интерес приобретает оригинальная ФК в составе препарата Триплиksam® («Сервье», Франция), представляющая собой комбинацию трех антигипертензивных компонентов: амлодипина, ИНД и периндоприла. Важным преимуществом является то, что препарат имеет 3 варианта с разным сочетанием дозировок амлодипина, ИНД и периндоприла: 5/1,25/5 мг; 5/2,5/10 мг; 10/2,5/10 мг [34]. Каждый из этих компонентов сам



Алгоритм ступенчатой антигипертензивной терапии [8]
Algorithm of stepwise antihypertensive therapy [8]

по себе является хорошо изученным средством, имеющим большой опыт использования в клинической практике и доказавшим способность влиять и на состояние органов, поражение которых ассоциировано с АГ, и на прогноз у разных категорий пациентов. В исследовании ADVANCE CCB в сравнении с ADVANCE тройная терапия привела к дополнительному снижению общей смертности с 14% до 28% [32]. И периндоприл, и амлодипин, и ИНД являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч. после приема периндоприла составляет >80%, период полувыведения амлодипина ~54 ч.), что, с одной стороны, обуславливает назначение ФК 1 раз/сут, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Эффективность ФК протестирована в большом количестве исследований реальной клинической практики: PETRA, TRIO, KOVAL, AZAEVA, TRICOLOR, DOKAZATELSTVO, MAZZA, TSIUFIS, POPESCU, LARINA, NETCHESOVA (на базе РНПЦ «Кардиология»), WIDECKA, PRECIOUS, ARUN, PRETERAX, THACKER, SHELEST и др.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИНД – тиазидоподобный диуретик с оптимальными фармакокинетическими свойствами и двойным механизмом действия.

Применение ИНД в составе ФК с периндоприлом и/или амлодипином имеет качественную современную доказательную базу и явные преимущества, согласно требованиям медицины, основанной на доказательствах.

За рубежом доступны другие фиксированные комбинации на основе ИНД: рамиприл + ИНД, валсартан + ИНД, делаприл + ИНД, что свидетельствует о признании достоинств данной молекулы со стороны экспертного сообщества и фарминдустрии.

Наличие полной панели лекарственных форм периндоприла, ИНД, двойных и тройных ФК в различных дозировках позволяет проводить удобный пошаговый подбор антигипертензивной терапии большинству пациентов с АГ.

Упрощение терапевтических схем за счет использования ФК на основе ИНД позволяет выбирать наиболее оптимальные решения в самых различных клинических ситуациях, особенно при сочетании АГ с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХСН, хронической болезнью почек, СД и целом ряде других коморбидных состояний, что имеет важное значение для широкого использования их врачами амбулаторного звена.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Murray C.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi-Kangevari M., Abdollahpour I. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30752-2
2. Wilkins E., Wilson L., Wickramasinghe K., Bhatnagar P., Leal J., Luengo-Fernandez R., Burns R., Rayner M., Townsend N. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. European Heart Network, Brussels. 2017. Available at: <https://ehnnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
3. Etehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022):957–967. doi: 10.1016/s0140-6736(15)01225-8
4. *STEPS: Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus, 2020*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/data-reporting/belarus/belarus_steps_report_2020_ru.pdf?sfvrsn=d89690ac_1&download=true (in Russian)
5. *Guideline for the Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults*. World Health Organization: Geneva; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. 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(6):1334–1357. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026. Epub 2020 May 6.

7. Mancia G., et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens.* 2024;42(1):194. doi: 10.1097/HJH.0000000000003621
8. McEvoy J.W., McCarthy C.P., Bruno R.M., Brouwers S., Canavan M.D., Ceconi C., Christodorescu R.M., Daskalopoulou S.S., Ferro C.J., Gerds E., Hanssen H., Harris J., Lauder L., McManus R.J., Molloy G.J., Rahimi K., Regitz-Zagrosek V., Rossi G.P., Sandset E.C., Scheenaerts B., Staessen J.A., Uchmanowicz L., Volterrani M., Touyz R.M.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178
9. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/ AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(19).
10. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R., Egan B.M., Flack J.M., Gidding S.S., Judd E., Lackland D.T., Laffer C.L., Newton-Cheh C., Smith S.M., Taler S.J., Textor S.C., Turan T.N., White W.B.; American Heart Association Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Hypertension; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72(5):53–90. doi: 10.1161/HYP.0000000000000084
11. Doreen M Rabi, Kerry A McBrien. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology.* 2020;36(5):596–624. doi: 10.1016/j.cjca.2020.02.086
12. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension – A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2019;16:182–241.
13. Lee et al. 2018 Korean Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension: part II – diagnosis and treatment of hypertension. *Clinical Hypertension.* 2019;25:20.
14. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research.* 2019;42:1235–1481. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0284-9>
15. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *Am J Hypertens.* 2022;35(Issue 7):573–586.
16. Roush G.C., Ernst M.E., Kostis J.B., Tandon S., Sica D.A. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension.* 2015;65(5):1041–6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05021. Epub 2015 Mar 2.
17. Baquet J.P., Legallier B., Auquier P., Robitail S. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Clin Drug Investig.* 2007;27(11):735–53. doi: 10.2165/00044011-200727110-00001
18. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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(23):2981–97.
19. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-Year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA.* 1979;242:2562–2571.
20. Neaton J.D., Grimm Jr R.H., Collins G., Thomas W., Soliman E.Z. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Hypertension.* 2011;11(58):1001–1007.
21. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1991;265(24):3255–64.
22. Wing L.M. et al. Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348(7):583–92.
23. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahlöf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupta J., Gatlin M., Velazquez E.J.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2417–28.
24. Hripsak G., Suchard M.A., She S., Chen R., You S.C., Pratt N., Schuemie M.J. Comparison of Cardiovascular and Safety Outcomes of Chlorthalidone vs Hydrochlorothiazide to Treat Hypertension. *JAMA Internal Medicine.* 2020;180(4). doi: 10.1001/jamainternmed.2019.7454
25. Ishani A. et al.; Diuretic Comparison Project Writing Group. Chlorthalidone vs. Hydrochlorothiazide for Hypertension-Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2401–2410.
26. Flynn A., Rogers A., McConnachie L. et al. Evaluating Diuretics in Normal Care (EVIDENCE): a feasibility report of a pilot cluster randomised trial of prescribing policy in primary care to compare the effectiveness of thiazide-type diuretics in hypertension. *Pilot Feasibility Stud.* 2022;8:62.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–41.
28. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887–98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369. Epub 2008 Mar 31.
29. Patel A.; ADVANCE Collaborative Group; MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Woodward M., Billot L., Harrap S., Poulter 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):829–40. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61303-8
30. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211.
31. Anker S.D. et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2023;25(7):936–955.
32. Chalmers J., Arima H., Woodward M., Mancia G., Poulter N., Hiraoka 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 Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259–64.
33. General characteristics of the drug Noliprel[®] A, Noliprel[®] A Forte, Noliprel[®] A Bi-Forte. (in Russian)
34. General characteristic of the drug Triplixam[®]. (in Russian)