

Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС

Конради А. О.¹, Галявич А. С.², Кашталап В. В.³, Лопатин Ю. М.⁴, Лямина Н. П.⁵, Недогода С. В.⁴, Недошивин А. О.¹, Нечаева Г. И.⁶, Ратова Л. Г.¹, Шапошник И. И.⁷ от имени участников программы КОНСОНАНС[#]

Цель. Оценить эффективность, безопасность и долгосрочную приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени, не достигших контроля артериального давления (АД) на предшествующей терапии либо не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике.

Материал и методы. В многоцентровую открытую наблюдательную программу было включено 524 пациента с АГ 1-2 степени тяжести, не принимавших антигипертензивную терапию или не достигших целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее 2 нед. до начала участия в программе, подписавшие письменное информированное согласие на участие в программе. В популяцию безопасности включены все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу фиксированной комбинации рамиприла/индапамида и посетили после этого лечащего врача хотя бы 1 раз за время участия в программе. В популяцию эффективности (популяция пациентов по протоколу) включены все пациенты популяции безопасности, которые завершили исследование в соответствии с протоколом (n=511). Оценивались динамика клинического систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений исходно, через 0,5; 1; 3 и 6 мес. лечения. Был проведен апостериорный подгрупповой анализ изменения АД и частоты сердечных сокращений в зависимости от возраста, пола и исходного индекса массы тела.

Результаты. Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом достоверно снизила САД и ДАД через 2 нед. лечения (-20,9±10,1 мм рт.ст.; p<0,0001 и -10,1±6,7 мм рт.ст.; p<0,0001, соответственно) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение САД и ДАД было через 6 мес. лечения (-30,0±9,5 мм рт.ст.; p<0,0001 и -14,8±7,0 мм рт.ст.; p<0,0001) по сравнению с исходным уровнем. Целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения достигли 378 (74,0%) пациентов, через 6 мес. лечения 505 (98,8% пациентов). Индивидуального целевого уровня АД 120-129/70-79 мм рт.ст. для пациентов в возрасте до 65 лет и 130-139/70-79 мм рт.ст. для пациентов 65 лет и старше через 3 мес. достигли 77,5%, и через 6 мес. лечения 81,2% пациентов. Снижение САД и ДАД было одинаково эффективно у участников программы, независимо от возраста, пола, индекса массы тела, предшествующей антигипертензивной терапии и назначенной дозы фиксированной комбинации рамиприла/индапамида. Большинство из зарегистрированных нежелательных явлений были легкими, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (1,0%) и кашель (0,6%).

Заключение. Несмотря на ограничения, присущие наблюдательным исследованиям, программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. у пациентов с АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть даже более низких индивидуальных целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, рамиприл, индапамид.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань;

³ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минздрава России, Кемерово;

⁴ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград;

⁵ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва;

⁶ФГБОУ ВО ОмГМУ

Минздрава России, Омск; ⁷ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ORCID: 0000-0001-8744-7144, ResearcherID: J-7353-2019, Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, ResearcherID: O-4656-2014, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, научный секретарь, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой протезистики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ratova_lg@almazovcentre.ru

[#]Участники программы КОНСОНАНС, соавторы статьи:

Волгоград: Атаманчук Н. М., Воробьева С. Г., Гаврилова В. Г., Кочкина Т. Г., Мельникова Е. А., Скрипко И. Ю., Спицина Т. Ю., Чикун Л. Ю.; **Казань:** Балеева Л. В., Галеева З. М., Гришова Ю. Н., Иванова А. П., Идиятуллина В. Р., Клементьева А. Г., Хамедова М. Ш.; **Кемерово:** Беккер Ю. О., Дербенёва О. В., Корнилова Н. В., Лисина С. В., Лунегов Д. Г., Овсянникова Н. С.; **Омск:** Адамова Н. А., Братишко И. А., Булахова Е. Ю., Приходько Е. П., Танышина Т. Н., Федорова Е. М.; **Санкт-Петербург:** Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Лебедева В. К., Медведева Е. А.; **Саратов:** Дмитриева Т. С., Каламина Е. Ф., Михайлова Е. А., Рязанова Е. В., Тяпкина А. Е., Ястребова М. Б.; **Уфа:** Гиляева Э. Ф., Бояринова Н. В., Губаева И. Р., Кашапова Р. Ф., Мухамедьянова А. Р., Насыров К. Р., Смильгина О. Ю., Юнусова А. М., Юсупова Р. В., Янбекова С. И.; **Челябинск:** Ананьева А. А., Голышева И. В., Евдокимова С. Р., Лукина Ю. Е., Молодцева Е. Ю., Пашинина А. В., Пустовалова И. А., Редькина М. В., Суровцева И. В., Фанина Э. Р.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 28.08.2021

Рецензия получена 13.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Конради А. О., Галявич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В., Недошивин А. О., Нечаева Г. И., Ратова Л. Г., Шапошник И. И. от имени участников программы КОНСОНАНС. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651

Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program

Konradi A. O.¹, Galyavich A. S.², Kashtalov V. V.³, Lopatin Yu. M.⁴, Lyamina N. P.⁵, Nedogoda S. V.⁴, Nedoshivin A. O.¹, Nechaeva G. I.⁶, Ratova L. G.¹, Shaposhnik I. I.⁷ on behalf of the KONSONANS program participants[#]

Aim. In practice, to evaluate the efficacy, safety and long-term adherence to therapy with a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24) in patients with grade 1-2 hypertension (HTN) who have not achieved blood pressure (BP) control with prior therapy or have not taken antihypertensive therapy.

Material and methods. This multicenter open-label observational program included 524 patients with grade 1-2 HTN who did not take antihypertensive therapy or did not reach the target BP level with mono or dual antihypertensive therapy, as well as patients shifted to Konsilar-D24 therapy no later than two weeks before the start of the program. All patients signed a written informed consent to participate in the program. The safety analysis set includes all patients who have taken at least one dose of a fixed-dose combination of ramipril/indapamide and have visited physician at least once during the program. The effectiveness analysis set included all patients in the safety population who completed the study in accordance with protocol (n=511). Clinical systolic blood pressure (SBP), diastolic BP (DBP) and heart rate were assessed at baseline, as well as at 0,5, 1, 3 and 6 months of treatment. A post hoc subgroup analysis of changes in BP and heart rate was performed depending on age, sex and baseline body mass index.

Results. The fixed-dose combination of ramipril with indapamide significantly reduced SBP and DBP after 2-week treatment (-20,9±10,1 mm Hg; p<0,0001 and -10,1±6,7 mm Hg; p<0,0001, respectively) compared with baseline. A similar significant decrease in SBP and DBP was observed after 6-month treatment (-30,0±9,5 mm Hg; p<0,0001 and -14,8±7,0 mm Hg; p<0,0001) compared with baseline. Target clinical BP <140/90 mm Hg after 2-week therapy reached 378 (74,0%) patients, while after 6 months — 505 (98,8%). Individual target blood pressure 120-129/70-79 mm Hg for patients under the age of 65 and 130-139/70-79 mm Hg for patients 65 years of age and older after 3 months reached 77,5% and after 6 months of treatment 81,2% of patients. The reduction in SBP and DBP was equally effective in participants, regardless of age, sex, body mass index, prior antihypertensive therapy and the prescribed dose of fixed-dose combination of ramipril/indapamide. Most of the reported adverse events were mild, while the most common adverse events were headache (1,0%) and cough (0,6%).

Conclusion. Despite the limitations inherent in observational studies, the KONSONANS program has demonstrated high efficacy and safety of fixed-dose combination of ramipril/indapamide taken once a day in hypertensive patients. Ramipril/indapamide fixed-dose combination therapy significantly improved BP control and achieved even lower individual target BP levels in the majority of hypertensive patients.

Keywords: antihypertensive therapy, combination therapy, ramipril, indapamide.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Kazan State Medical University, Kazan; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁵Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine DZM, Moscow; ⁶Omsk State Medical University, Omsk; ⁷South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Kashtalov V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0001-8744-7144, ResearcherID: J-7353-2019, Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, ResearcherID: O-4656-2014, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ratova L. G.* ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015.

*Corresponding author: ratova_lg@almazovcentre.ru

[#]Participants of the CONSONANCE program, co-authors of the article:

Volgograd: Atamanchuk N. M., Vorobyeva S. G., Gavrilova V. G., Kochkina T. G., Melnikova E. A., Skripko I. Yu., Spitsina T. Yu., Chikun L. Yu.; **Kazan:** Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Grishova Yu. N., Ivanova A. P., Idratullina V. R., Klementyeva A. G., Khamedova M. Sh.; **Kemerovo:** Bekker Yu. O., Derbeneva O. V., Kornilova N. V., Lisina S. V., Lunegov D. G., Ovsyannikova N. S.; **Omsk:** Adamova N. A., Bratishko I. A., Bulakhova E. Yu., Prikhodko E. P., Tanshina T. N., Fedorova E. M.; **St. Petersburg:** Ionov M. V., Avdonina N. G., Lebedeva V. K., Medvedeva E. A.; **Saratov:** Dmitrieva T. S., Kalamina E. F., Mikhailova E. A., Ryazanova E. V., Tyapkina A. E., Yastrebova M. B.; **Ufa:** Gilyaeva E. F., Boyarinova N. V., Gubaeva I. R., Kashapova R. F., Mukhamedyanova A. R., Nasyrov K. R., Smilgina O. Yu., Yunusova A. M., Yusupova R. V., Yanbekova S. I.; **Chelyabinsk:** Ananyeva A. A., Golyshva I. V., Evdokimova S. R., Lukina Yu. E., Molodtseva E. Yu., Pashinina A. V., Pustovalova I. A., Redkina M. V., Surovtseva I. V., Fanina E. R.

Received: 28.08.2021 **Revision Received:** 13.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Konradi A. O., Galyavich A. S., Kashtalov V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nechaeva G. I., Ratova L. G., Shaposhnik I. I. on behalf of the KONSONANS program participants. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4651. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4651

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска как сердечно-сосудистой, так и общей заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1-3]. В мире примерно каждый четвертый взрослый человек страдает АГ [2], а в РФ распространенность АГ достигает 44,2% [3]. За последние 15 лет распространенность АГ существенно не менялась и колебалась вокруг 40%, однако в 2013-2017гг произошел резкий скачок распространенности АГ преимущественно за счет мужчин, в то время как в более ранние периоды времени АГ долгие годы преобладала среди женщин [3]. Увеличение частоты

встречаемости повышенного артериального давления (АД) можно объяснить ростом продолжительности жизни населения и старением [4], а также влиянием таких факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, курение и т.д. [3].

В лечении АГ сочетаются нефармакологические методы (изменение образа жизни) и медикаментозная терапия различными классами антигипертензивных препаратов (АГП) в виде моно- или комбинированной терапии [5]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества гипертензии (ESH) 2018г [5] и Российских рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых"

2020г [6] указано, что все 5 основных классов АГП — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики одинаково эффективны для контроля АД. Некоторые классы АГП могут быть более или менее предпочтительны в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом большей части пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация двух АГП, предпочтительно, фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные двухкомпонентные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) и диуретик или дигидропиридиновый БКК [6].

иАПФ эффективно снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, однако не все представители этого класса АГП одинаково эффективно контролируют АД и улучшают прогноз. Среди иАПФ можно выделить рамиприл, который обладает превосходными терапевтическими эффектами по сравнению с большинством других доступных иАПФ [7]. Клиническая эффективность применения рамиприла у пациентов с АГ подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) [8-11]. Для рамиприла доказаны кардио- и нефропротективные эффекты [12], высокая эффективность в отношении улучшения прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью [13], у пациентов после реваскуляризации миокарда [14]. Знаковым для кардиологии стало исследование HOPE, доказавшее высокую эффективность рамиприла в профилактике сердечно-сосудистых событий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [15]. После публикации результатов исследования HOPE существенно изменилась тактика применения иАПФ. В частности, в Канаде в провинции Онтарио частота применения рамиприла возросла более чем в четыре раза [16]. К сожалению, в России значимого увеличения частоты назначения рамиприла не произошло, и врачи продолжают использовать другие иАПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого риска [7].

Диуретики были самыми популярными препаратами для лечения гипертонии >30 лет, начиная с момента их клинического использования в 1957г [17]. Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии. Единственный тиазидоподобный сульфонамидный диуретик, специ-

ально разработанный для лечения АГ, — индапамид, доказал свою высокую антигипертензивную эффективность [18-21]. Индапамид, в отличие от других диуретиков, метаболически нейтрален и не оказывает отрицательного влияния на липидный [22] и углеводный обмен [23]. Индапамид как диуретик со свойствами антагониста кальция обладает двойным действием, оказывая быстрый эффект за счет натрийуретического действия и долговременный антигипертензивный эффект за счет прямого вазодилатирующего действия, блокируя медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышая синтез простаглицина в артериолах и простагландина E2 в почках и подавляя синтез эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [24]. Индапамид продемонстрировал способность значительно снижать риск инсульта, сердечной недостаточности, общую смертность [25], что позволяет считать индапамид диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

Комбинация иАПФ с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов. Консилар-Д24 первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида и иАПФ рамиприла для лечения пациентов с АГ. Хотя эффективность и безопасность рамиприла и индапамида у пациентов с АГ хорошо изучены, крупномасштабных исследований эффективности и безопасности их фиксированной комбинации в условиях реальной клинической практики в РФ не проводилось. Этот вопрос особенно актуален с учетом высокой частоты приема АГП и низкой частоты контроля АД в российской популяции [26]. В программе КОНСОНАНС оценивалась эффективность, безопасность и долгосрочная приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у больных АГ 1-2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. В этой статье мы представляем некоторые результаты этой программы.

Материал и методы

Дизайн программы и участники. Открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная не интервенционная многоцентровая программа “определение эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертонией 1-2 степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение” — программа “Консонанс”

проводилась в 8 городах Российской Федерации с февраля по ноябрь 2019г. Программа проводилась в соответствии с ФЗ № 323 “Об основах охраны здоровья граждан”, ФЗ № 61 “Об обращении лекарственных средств”, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964г в редакции 2013г и другими применимыми на территории Российской Федерации нормативными документами. Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения РФ.

В программу включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет и старше с АГ 1-2 степени тяжести, не принимавшие антигипертензивную терапию или не достигшие целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее 2 нед. до начала участия в программе, подписавшие письменное информированное согласие на участие в программе. Пациенты переводились на Консилар-Д24 по решению лечащего врача в силу недостаточной эффективности предшествующей терапии или в случае её отсутствия в соответствии с показаниями или включались на фоне приема препарата Консилар-Д24 длительностью не >2 нед. до включения в программу. Не включались в программу пациенты с симптоматическими формами АГ; при АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне монотерапии или $\geq 160/100$ мм рт.ст. на фоне лечения комбинацией двух АГП; принимающие 3 и более АГП в виде свободной или фиксированной комбинации; перенесшие инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения <1 года назад; пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса; с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсацией сахарного диабета 2 типа; при наличии противопоказаний или отмеченной ранее непереносимостью иАПФ и/или диуретиков; при невозможности понять суть программы и следовать рекомендациям врача; при наличии противопоказаний к назначению Консилара-Д24 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению; при любых других состояниях, затрудняющих, по мнению врача, участие в программе.

Все исследуемые показатели регистрировались исходно, через 0,5 (± 2 дня), 1 (± 4 дня), 3 (± 7 дней) и 6 (± 7 дней) мес. лечения. При первом (исходном) визите после получения информированного согласия собирались демографические данные, анамнез болезни, анамнез ранее принимавшихся АГП, сопутствующая лекарственная терапия, имеющиеся данные анализов и обследований, выполненных ранее по назначению

лечащего врача. На каждом визите выполнялся сбор жалоб, опрос по принимаемым лекарственным препаратам, оценка нежелательных явлений, физикальное обследование, включая изменение веса, изменение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), коррекция антигипертензивной терапии при необходимости. На каждом визите пациенты самостоятельно заполняли два опросника — оценивали самочувствие по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и заполняли опросник Мориски-Грина.

Измерение АД и частоты пульса. АД измерялось в соответствии с рекомендациями ESC/ESH [5]. Измерение АД проводилось в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха. АД измеряли на плече 3 раза с интервалом в 1 мин с помощью ручного или автоматического тонометра. Результаты измерения АД регистрировались как среднее значение трех измерений. В случае использования автоматического тонометра регистрировали частоту пульса, измеренную прибором. В случае использования ручного тонометра пульс измеряли перед регистрацией АД в течение 15 сек и полученный результат умножали на 4. Приверженность лечению оценивалась с помощью теста Мориски-Грина, субъективное самочувствие по данным ВАШ из опросника EQ5D на каждом визите. Все пациенты проводили домашнее мониторирование АД. В одном центре дополнительно выполнялась ультразвуковая доплерография почечных артерий с регистрацией скоростных показателей у 29 пациентов исходно и через 6 мес. лечения.

Выбор назначаемой дозы препарата для каждого пациента проводился врачом в соответствии с обычной медицинской практикой и инструкцией по применению препарата. Решение о смене дозы препарата, назначении дополнительных АГП принималось лечащим врачом с учетом достижения оптимального контроля АД и хорошей переносимости лечения. Диапазон используемых доз фиксированной комбинации рамиприла/индапамида составлял 2,5-10 мг и 0,625-2,5 мг, соответственно. Препарат принимался однократно утром.

Критерии эффективности. Первичными конечными точками эффективности в программе КОНСОНАНС были:

- динамика клинического АД в мм рт.ст.;
- достижение целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст.

Вторичные конечные точки включали в себя:

- достижение “целевого” САД <140 мм рт.ст.;
- достижение “целевого” ДАД <90 мм рт.ст.;
- число больных, ответивших на лечение, — снижение САД по крайней мере на 10 мм рт.ст. и/или его нормализация или снижение ДАД по крайней мере на 5 мм рт.ст. и/или его нормализация.

Другие первичные и вторичные конечные точки, которые оценивались в программе, будут представ-

Таблица 1

Исходные демографические характеристики участников программы КОНСОНАНС (популяция безопасности)

Мужчины (n (%))	172 (32,8)
Возраст, лет (mean (SD); мин-макс)	56,5 (11,4); 22-83
Возраст, 65 лет и старше (n (%))	133 (25,4)
ИМТ, кг/м ² (mean (SD); мин-макс)	28,2 (4,3); 18,2-50,0
ИМТ, >25 кг/м ² (n (%))	388 (74,0)
САД, мм рт.ст. (mean (SD); мин-макс)	152,9 (11,4); 140-176
ДАД, мм рт.ст. (mean (SD); мин-макс)	91,2 (6,4); 72,3-108,7
ЧСС, уд./мин (mean (SD); мин-макс)	73,0 (7,7); 50,7-100,0
Сердечно-сосудистые заболевания помимо АГ (n (%))	55 (10,5)
ИБС (n (%))	45 (8,6)
ИМ (n (%))	12 (2,3)
ХСН I-II ФК (n (%))	2 (0,4)
Нарушения ритма сердца (n (%))	18 (3,4)
ОНМК (n (%))	7 (1,3)
Сахарный диабет 2 типа (n (%))	37 (7,1)
Антигипертензивная терапия до включения в программу (n (%))	428 (81,7)
иАПФ (n (%))	152 (29,0)
БРА (n (%))	46 (8,8)
Диуретик (n (%))	18 (3,4)
дБКК (n (%))	9 (1,7)
БАБ (n (%))	19 (3,6)
Двухкомпонентная терапия (n (%))	184 (35,1)
иАПФ + диуретик (n (%))	39 (7,4)
Консилар-Д24 последние 2 нед. до включения в программу (n (%))	20 (3,8)
иАПФ + дБКК (n (%))	12 (2,3)
иАПФ + БАБ (n (%))	39 (7,4)
БРА + диуретик (n (%))	22 (4,2)
БРА + дБКК (n (%))	9 (1,7)
БРА + БАБ (n (%))	24 (4,6)
БКК + Диуретик (n (%))	4 (0,8)
дБКК + БАБ (n (%))	3 (0,6)
БАБ + Диуретик (n (%))	9 (1,7)
иАПФ + Агонист имидазолиновых рецепторов (n (%))	3 (0,6)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, дБКК — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.



Рис. 1. Дизайн и пациенты программы КОНСОНАНС.

лены в будущем. Также мы выполнили анализ подгрупп в субпопуляциях пациентов в зависимости от доз фиксированной комбинации рамиприла/индапамида; наличия или отсутствия антигипертензивной терапии при включении в программу; дополнительно получавших БАБ во время участия в программе. Также был проведен апостериорный подгрупповой анализ по первичным конечным точкам на основании возраста, пола и исходного индекса массы тела (ИМТ).

Безопасность оценивалась путем регистрации нежелательных явлений, мониторинга жалоб пациента и результатов физикальной программы при каждом посещении. Переносимость препарата определяется на основании частоты и тяжести побочных эффектов. При полном отсутствии у пациентов побочных эффектов делается вывод о хорошей переносимости исследуемой терапии.

Статистический анализ. Размер выборки не менее 500 участников рассчитан на основе ширины доверительного интервала 95% при 5% уровне значимости. Все пациенты, участвующие в программе, были разделены на 2 популяции — в популяцию безопасности включены все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу фиксированной комбинации рамиприла/индапамида и посетили после этого лечащего врача хотя бы 1 раз в течение проведения программы. В популяцию эффективности (популяция пациентов по протоколу) включены все пациенты

популяции безопасности, которые завершили исследование в соответствии с протоколом и совершили визит через 6 мес. лечения. Статистический анализ был выполнен с использованием программы SAS. Количественные данные были оценены с использованием парного t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

Эффективность фиксированной комбинации рамиприла/индапамида у пациентов с АГ (популяция эффективности): АД и частота пульса

Основная эффективность (n=511)	САД, Mean±SD	p*	ДАД, Mean±SD	p*	ЧСС, Mean±SD	p*
Исходно	153,0±8,2		91,3±6,4		73,1±7,7	
2 нед. лечения	132,1±9,5		81,2±6,7		70,3±6,1	
Динамика исходно — 2 нед. лечения	-20,9±10,1	<0,0001	-10,1±6,7	<0,0001	-2,8±6,1	<0,001
1 мес. лечения	127,2±7,7		78,6±5,6		69,4±5,5	
Динамика 2 нед. — 1 мес. лечения	-4,9±6,7	<0,01	-2,6±5,0	<0,01	-0,9±4,7	нд
3 мес. лечения	124,4±6,6		76,9±5,3		68,7±5,3	
Динамика 1-3 мес. лечения	-2,8±5,7	<0,01	-1,7±5,0	<0,01	-0,7±4,6	нд
6 мес. лечения	123,0±6,4		76,4±4,9		68,3±5,3	
Динамика 3-6 мес. лечения	-1,4±4,7	<0,01	-0,4±4,1	нд	-0,5±4,1	нд
Динамика исходно — 6 мес. лечения	-30,0±9,5	<0,0001	-14,8±7,0	<0,0001	-4,8±8,0	<0,001

Примечание: * — парный t-критерий; значение p<0,05 считалось значимым; нд — недостоверно.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Результаты

В программе приняли участие 524 пациента из 8 городов РФ. Все пациенты были включены в анализ безопасности. Из популяции эффективности были исключены 3 пациента популяции безопасности, не завершившие участие в программе в связи с неявкой на любой визит (причина неизвестна), и пациенты, закончившие участие в исследовании по причине нежелательных явлений или по причине отзыва информированного согласия (рис. 1).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов популяции безопасности суммированы в таблице 1. Средний возраст участников программы составил 56,5±11,4 года; 25,4% участников были в возрасте 65 лет и старше и 67,2% пациентов женщины. Все пациенты, включенные в программу, имели высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Среди участников программы 81,7% до включения в программу получали лечение АГП (табл. 1), из них монотерапию 46,6% и 2-компонентную антигипертензивную терапию 35,1%, в т.ч. фиксированными комбинациями АГП 8,0%. 62 пациента (11,8%) также принимали другие сопутствующие препараты, включая статины (5,5%), пероральные антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты (4,8%) и прочие препараты (1,5%). Одну таблетку в день принимали 51,7%, две таблетки 23,3%, три и более таблетки 6,5% пациентов.

Средняя продолжительность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида за время участия в программе составила 173,6±34,4 дня. Одну капсулу препарата в дозе 2,5 мг рамиприла и 0,625 мг индапамида принимали 194 пациента, одну капсулу препарата в дозе 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида 322 пациента и 2 капсулы препарата в дозе 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида 8 пациентов. Средняя суточная доза рамиприла составила 4,3±1,4 мг (диапазон 2,5-10,0 мг), индапа-

мида 1,1±0,3 мг (диапазон 0,625-2,5 мг). Таким образом, большинство (322 участника; 61,5%) получали среднюю суточную дозу рамиприла 5 мг, индапамида 1,25 мг. Неизменной дозой фиксированной комбинации рамиприла/индапамида оставалась у 453 (88,6%) пациентов, завершивших исследование согласно протоколу. У 32 (6,3%) пациентов доза препарата была изменена — у 8 (1,6%) пациентов доза была увеличена до 2 капсул в сут. (рамиприл/индапамид 10/2,5 мг); у 23 (4,5%) пациентов доза препарата была увеличена с рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг до рамиприл/индапамид 5/1,25 мг; у 1 пациента доза препарата была уменьшена с рамиприл/индапамид 5/1,25 мг до рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг. 111 (21,7%) пациентов при завершении участия в программе получали трёхкомпонентную антигипертензивную терапию по решению лечащего врача. Из них 41 (36,9%) принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида в минимальной дозе — 2,5/0,625 мг в сут., соответственно. Большинство пациентов (105; 94,6%) принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + БАБ, назначенный по причине ишемической болезни сердца или из-за необходимости контроля ЧСС. 5 пациентов принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + антагонист кальция и 1 пациент фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + агонист имидазолиновых рецепторов.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

В группе оценки эффективности наблюдалось значительное снижение среднего САД и ДАД через 2 нед. лечения (-20,9±10,1 мм рт.ст.; p<0,0001 и -10,1±6,7 мм рт.ст.; p<0,0001, соответственно) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение САД и ДАД было через 6 мес. лечения (-30,0±9,5 мм рт.ст.; p<0,0001 и -14,8±7,0 мм рт.ст.; p<0,0001) по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

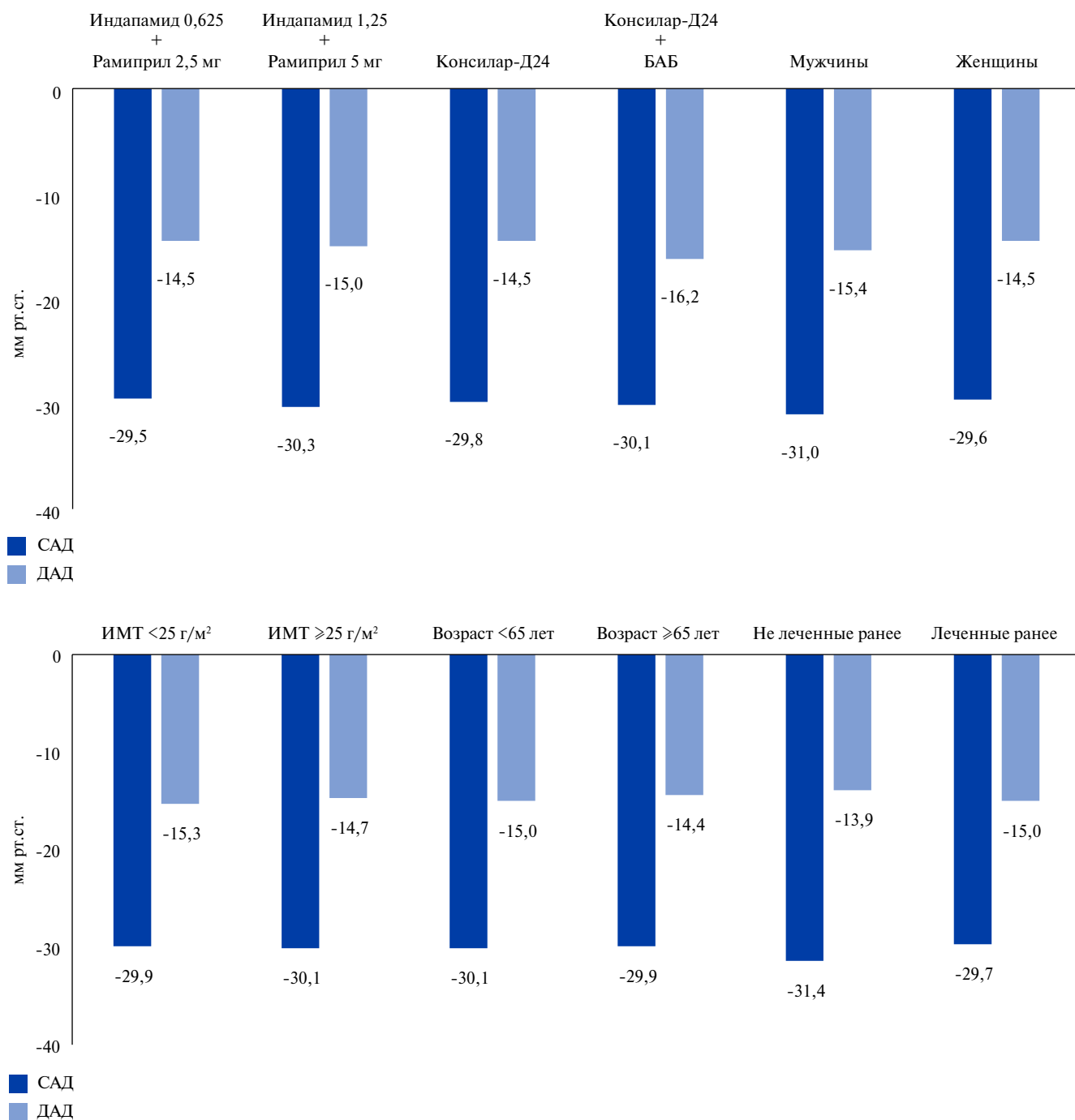


Рис. 2. Субанализ динамики АД через 6 мес. лечения по сравнению с исходным уровнем.

Примечание: достоверной разницы между группами не выявлено.

Сокращения: БАБ — бета-адреноблокатор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление.

Целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения достигли 378 (74,0%) пациентов, через 3 месяца 97,5%, и при завершении программы через 6 мес. лечения 505 (98,8% пациентов) (рис. 2).

Эффективность лечения фиксированной комбинации рамиприла/индапамида по вторичной конечной точке

Целевого уровня САД <140 мм рт.ст. достигло 508 (99,4%) пациентов. Целевого уровня ДАД <90 мм

рт.ст. достигло 507 (99,2%) пациентов. Все пациенты ответили на лечение снижением САД по крайней мере на 10 мм рт.ст. и снижением ДАД по крайней мере на 5 мм рт.ст.

С учетом снижения целевого уровня АД в российских рекомендациях “Артериальная гипертензия у взрослых” 2020г [6] до 120-129/70-79 мм рт.ст. у большинства пациентов в возрасте до 65 лет был прове-

Таблица 3

Нежелательные явления и нежелательные реакции на препарат в популяции безопасности

НЯ	n	Серьезность НЯ	Связь с препаратом
Кашель	3	несерьезная	определенная
Головная боль	5	несерьезная	возможная
Полиурия	1	несерьезная	возможная
Никтурия	1	несерьезная	возможная
Гипергликемия	1	несерьезная	возможная
Гипертония утром	1	несерьезная	возможная
Тахикардия	1	несерьезная	возможная
Головокружение	1	несерьезная	возможная

Сокращение: НЯ — нежелательное явление.

ден дополнительный анализ эффективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида по этому критерию отдельно для пациентов до 65 лет и старше. Участие в программе в соответствии с протоколом завершили 384 пациента моложе 65 лет и 127 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Среди пациентов до 65 лет целевого уровня САД 120-129 мм рт.ст. достигли 346 (90,1%) пациентов; целевого уровня ДАД 70-79 мм рт.ст. достигли 319 (83,1%) и целевого уровня АД 120-129/70-79 мм рт.ст. 301 (78,4%) пациент. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше целевого уровня САД 130-139 мм рт.ст. достигли все пациенты, целевого уровня ДАД 70-79 мм рт.ст. 114 (89,8%) и целевого уровня АД 130-139/70-79 мм рт.ст. 114 (89,8%) пациентов. В целом индивидуального целевого уровня АД, согласно рекомендациям, через 3 мес. лечения достигли 77,5%, и через 6 мес. 81,2% пациентов.

Подгрупповой анализ

Статистически значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем наблюдалось во всех проанализированных субпопуляциях пациентов ($p < 0,0001$). Снижение САД и ДАД было одинаково эффективно у участников программы, независимо от возраста, пола, ИМТ, предшествующей антигипертензивной терапии и назначенной дозы фиксированной комбинации рамиприла/индапамида.

Безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

Во время участия в программе 14 (2,7%) участников сообщили о нежелательных явлениях. Большинство побочных эффектов были легкими, связь с приемом фиксированной комбинации рамиприла/индапамида была оценена как определенная у 3 пациентов и как возможная у 11 пациентов. Препарат был отменен у 5 пациентов, остальные пациенты продолжили прием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида, у них нежелательные явления разрешились самостоятельно. Частота нежелательных явлений во время участия в программе представлена в таблице 3.

Обсуждение

В программе КОНСОНАНС продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. в сочетании с хорошим профилем безопасности. Частота контроля АД в программе существенно выше, чем в исследованиях ЭССЕ РФ и ЭССЕ РФ-2 [27, 28] и сопоставима с данными, полученными в РКИ для рамиприла или индапамида. Важно отметить, что различия, присущие исследуемым популяциям, при проведении эпидемиологических исследований, таких как ЭССЕ РФ, РКИ и исследований в реальной клинической практике, могут оказывать существенное влияние на наблюдаемую эффективность лечения. У нас отсутствовала возможность сравнить эффективность применения фиксированной комбинации рамиприла/индапамида в РКИ с данными, полученными в программе КОНСОНАНС, т.к. РКИ с такой фиксированной или нефиксированной комбинацией не проводились. Однако в 2010г в РФ были опубликованы результаты исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем АД), в котором оценивалась возможность оптимизации лечения больных АГ высокого риска, не достигающих целевого уровня АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии, путем присоединения новой формы — комбинации периндоприла аргинина/индапамида (Нолипрел А форте) [28]. По сравнению с программой КОНСОНАНС, в программе СТРАТЕГИЯ А пациенты принимали фиксированную комбинацию индапамида с другим иАПФ — периндоприла аргинином, но дозы индапамида, используемые в обеих комбинациях, были сходными. Пациентам программы СТРАТЕГИЯ А дополнительно к предшествующей антигипертензивной терапии была назначена комбинация периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг (Нолипрел А форте 1 таблетка в сут.). Больным, ранее получавшим с антигипертензивной целью иАПФ или диуретики, эти препараты заменялись на Нолипрел А форте со следующего дня терапии. Через 4 нед. терапии при уровне САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 80 мм рт.ст. доза Нолипрела А форте удваивалась (2 таблетки в сут. — периндоприла аргинин 10 мг/индапамид 2,5 мг), т.е. дозы периндоприла/индапамида, принимаемые пациентами, были исходно больше, чем дозы рамиприла/индапамида в программе КОНСОНАНС. Исходное клиническое АД участников исследования СТРАТЕГИЯ А было незначительно выше — $159,6 \pm 10,1/95,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. Через 12 нед. наблюдения Нолипрел А форте принимали 55,3% пациентов, Нолипрел А форте в сочетании с одним АГП и двумя АГП — 37,9 и 6,8% пациентов, соот-

ветственно. Увеличение дозы Нолипрела А форте до 2 таблеток потребовалось каждому 5-му больному (21,6%). В результате 12-нед. терапии целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. был достигнут у 81,5% больных [28]. В программе КОНСОНАНС лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида характеризовалось высокой частотой достижения целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. (97,5% через 3 и 98,8% пациентов через 6 мес. лечения), а более низких индивидуальных целевых уровней АД, согласно рекомендациям 2020г [6], достигли 77,5% и 81,2% пациентов через 3 и 6 мес. лечения. Различия в результатах, полученных в этих двух клинических программах, потенциально можно объяснить исходно большей величиной АД в программе СТРАТЕГИЯ А $159,6 \pm 10,1/95,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. vs $153,0 \pm 8,2/91,3 \pm 6,4$ мм рт.ст. в программе КОНСОНАНС. Однако применяемые дозы периндоприла/индапамида в программе СТРАТЕГИЯ А были существенно выше, чем дозы рамиприла/индапамида в программе КОНСОНАНС, поэтому сходная частота достижения целевого уровня АД на фоне терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида может быть обусловлена использованием другого иАПФ в комбинации с индапамидом, оказавшего решающее влияние на эффективность комбинации в целом. Снижение ЧСС на $4,8 \pm 8,0$, наблюдаемое в программе КОНСОНАНС, скорее всего было обусловлено увеличением частоты применения БАБ с 10,5% исходно до 20,5% пациентов при завершении участия в программе.

Наблюдательная программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) для контроля АД независимо от возраста, пола и исходного ИМТ пациентов. Фиксированная комбинация рамиприла/индапамида была одинаково эффективна у пациентов, не принимавших антигипертензивную терапию при включении в программу, и у пациентов, переведенных с моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Общая частота нежелательных явлений в программе КОНСОНАНС была ниже по сравнению с наблюдаемой в РКИ с рамиприлом. Возможно более низкая частота нежелательных явлений связана с тем, что большинство пациентов (81,7%), включенных в программу, уже имели предшествующий опыт антигипертензивной терапии, а одним из критериев исключения было наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости при назначении ингибиторов АПФ и/или диуретиков.

Приверженность лечению у пациентов с хроническими заболеваниями, особенно, АГ, крайне важна для достижения оптимальных результатов. Было показано, что плохая приверженность лечению является наиболее важной причиной плохого контроля АД [29]. Эффективность и простота схемы лечения в со-

четании с хорошим профилем переносимости значимо влияют на приверженность пациента лечению. За время участия в программе КОНСОНАНС только 13 (2,5%) пациентов прекратили прием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида, из них 5 по причине нежелательных реакций и 8 из-за других причин, что несомненно свидетельствует о высокой приверженности лечению фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (результаты теста Мориски-Грина и оценки самочувствия по данным ВАШ из опросника EQ5D не описаны в этой статье).

Ограничения исследования. Программа КОНСОНАНС, как и любая программа, проводимая в условиях реальной клинической практики, имеет несколько ограничений, связанных с ее дизайном. Во-первых, это открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная не интервенционная многоцентровая программа, в которой все участники получали исследуемый препарат — фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида. Во-вторых, у большинства пациентов, включенных в программу, имелись множественные факторы риска и/или сопутствующие не сердечно-сосудистые и сердечно-сосудистые заболевания, и большинство из них получали АГП. Таким образом, существует ограниченная возможность обобщения результатов программы на лиц с АГ и низким сердечно-сосудистым риском. В-третьих, все наблюдательные программы имеют ограничения [30]. РКИ считаются золотым стандартом для определения эффективности и безопасности лечения, но строгие критерии включения/исключения в РКИ приводят к однородной исследуемой популяции, что ограничивает возможность обобщения их результатов до условий реальной клинической практики. Результаты наблюдательных программ дают важную дополнительную информацию об эффективности и безопасности лечения в реальной клинической практике. Таким образом, несмотря на перечисленные ограничения, программа КОНСОНАНС предоставляет новые данные, актуальные для повседневной работы врача.

Заключение

Несмотря на ограничения, присущие наблюдательным исследованиям, программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. у пациентов с АГ. Показана одинаковая эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида у пациентов с АГ как на старте лечения, так и при замене неэффективной антигипертензивной терапии; при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний; у пациентов разного возраста и пола; при наличии и отсутствии избыточного веса и ожирения. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть даже более низких индивидуальных целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
2. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165-82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
3. Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2602. (In Russ.) Шальнова С. А., Драпкина О. М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
4. 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.
5. Williams B; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
6. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, et al. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3782. (In Russ.) Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782.
8. Frampton JE, Peters DH. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49:440-66. doi:10.2165/00003495-199549030-00008.
9. Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:115D-20D. doi:10.1016/0002-9149(87)90065-8.
10. Ruddy MC, Mroczek WJ. Comparison of ramipril and enalapril in patients with essential hypertension. *Pharmacotherapy*. 1993;13:224-8.
11. Lenox-Smith AJ, Street RB, Kendall FD. Comparison of ramipril against atenolol in controlling mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S150-2.
12. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95:2643-51. doi:10.1161/01.cir.95.12.2643.
13. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-8.
14. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:881-8. doi:10.1016/s0735-1097(99)00634-8.
15. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
16. Tu K, Mamdani MM, Jacka RM, et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ*. 2003;168(5):553-5.
17. Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMQ* 1957;8:68-75.
18. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, et al. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990;65:67-71. doi:10.1016/0002-9149(90)90347-4.
19. Chaffman M, Heel RC, Brodgen RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1984;28(3):189-235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
20. Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 6:S106-S110.
21. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):17b-9b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89234-x.
22. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b-6b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89233-8.
23. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59-64.
24. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 1:7-12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
25. Bloch MJ, Basile JN. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(6):501-3. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x.
26. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Имаева А. Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
27. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
28. Chazova IE, Ratova LG, Martynyuk TV. The first results of the Russian study STRATEGY A (a Russian multicenter program to evaluate the effectiveness of Noliprel A forTe in patients with high-risk arterial hypertension with insufficient blood pressure control) — on the way to optimize antihypertensive therapy in patients with high-risk arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2010;7(4):41-8. (In Russ.) Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Мартынюк Т. В. Первые итоги российского исследования СТРАТЕГИЯ А (русСийская многоцентровая программа по оценке эффективности нолипрела А форТе у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска. *Системные гипертензии*. 2010;7(4):41-8. doi:10.26442/SG28898.
29. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011;58(5):804-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859.
30. Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapie*. 2019;74(2):181-5. doi:10.1016/j.therap.2018.11.001.