Влияние трёхкомпонентного антигипертензивного лечения на структурно-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 3-й степени

Нурана Рафаиль кызы Азаева*

Научно-исследовательский институт кардиологии им. Джахангира Абдуллаева,
г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин (10 мг) + индапамид (2,5 мг) + амлодипин (5 мг) на суточный профиль артериального давления и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с артериальной гипертензией 3-й степени.

Методы. 80 пациентам с артериальной гипертензией, получающим различные варианты лечения [50 больных (основная группа), получающих фиксированную комбинацию периндоприла аргинин (10 мг) + индапамид (2,5 мг) + амлодипин (5 мг), и 30 больных (контрольная группа), получающих комбинацию лизиноприла с гидрохлоротиазидом (10/12,5–20/25 мг) и амлодипин (5 мг)], проводили электрокардиографию, доплеровскую эхокардиографию, суточное мониторирование артериального давления в трёх точках: в начале лечения, на 2-й неделе лечения и через 6 мес терапии. Статистическую достоверность между показателями определяли при помощи критерия t Стьюдента. Для сравнения парных изменений применяли критерий χ^2 . Статистическое различие между группами считали значимым при значении $p < 0,05$.

Результаты. У 86% пациентов основной группы было отмечено снижение систолического артериального давления на 20 мм рт.ст. и более и/или диастолического артериального давления на 10 мм рт.ст. ($p < 0,001$), что сохранялось в течение 6 мес. Через 6 мес лечения по данным суточного мониторирования артериального давления среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление снижалось на 15,9 и 18,6% ($p < 0,001$), а значения вариабельности среднего систолического и среднего диастолического артериального давления в ночное и дневное время — на 4 и 4,2% соответственно ($p < 0,001$). Также было достигнуто снижение скорости утреннего подъёма систолического и диастолического артериального давления ($p < 0,001$). В процессе лечения увеличилось количество пациентов с суточной кривой типа dipper за счёт уменьшения количества больных с кривой типа non-dipper и night piker ($p < 0,001$).

Вывод. Положительный антигипертензивный результат лечения комбинацией периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин был достигнут в ранние сроки лечения и выражался в долговременном стабильном гипотензивном эффекте; увеличилось количество пациентов с нормальным суточным ритмом артериального давления, произошло уменьшение выраженности гипертрофии, размеров левого желудочка, нормализовалась его диастолическая функция.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, комбинация периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин, структурно-функциональное состояние сердца.

Для цитирования: Азаева Н.Р. Влияние трёхкомпонентного антигипертензивного лечения на структурно-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 3-й степени. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (6): 885–891. DOI: 10.17816/KMJ2019-885.

The effect of three-component antihypertensive treatment on the structural and functional state of the heart and daily blood pressure profile in patients with hypertension grade 3

N.R. Azaeva

Azerbaijan Scientific Research Institute of Cardiology n.a. Academician Abdullaev, Baku, Azerbaijan

Abstract

Aim. To study the effect of a fixed combination of perindopril arginine (10 mg) + indapamide (2.5 mg) + amlodipine (5 mg) on the daily profile of blood pressure and the structural and functional state of the heart in patients with hypertension grade 3.

Methods. 80 patients with hypertension receiving various variants of treatment [50 patients (experimental group) receiving fixed combination of perindopril arginine (10 mg) + indapamide (2.5 mg) + amlodipine (5 mg) and 30 patients (control group) receiving combination of lisinopril with hydrochlorothiazide (10/12.5–20/25 mg) and amlodipine (5 mg)] underwent electrocardiography, Doppler echocardiography, daily monitoring of blood pressure at three points: at the beginning, after 2 weeks and 6 months of the treatment. Statistical significance of the indicators was determined by Student's t-test. To compare the double changes, χ^2 was used. Statistical difference between the groups was considered significant if $p < 0.05$.

Results. In 86% of patients from the experimental group, a decrease in systolic blood pressure by 20 mm Hg or more and/or diastolic blood pressure by 10 mm Hg was noted, which persisted for 6 months. After 6 months of treatment, according to daily monitoring of arterial pressure, the average daily systolic and diastolic blood pressure significantly decreased by 15.9 and 18.6% ($p < 0.001$), and the values of variability of average systolic and average diastolic pressure at night and daytime — by 4 and 4.2%, respectively ($p < 0.001$). A decrease in the morning rise rate of systolic and diastolic blood pressure was also achieved ($p < 0.001$). During treatment, a number of patients with a daily curve of the dipper type increased due to a decrease in non-dippers and night pickers ($p < 0.001$).

Conclusion. Positive antihypertensive result after treatment with a combination of perindopril arginine + indapamide + amlodipin was achieved in the early stages of treatment and was observed as a long-term stable hypotensive effect; a number of patients with normal daily rhythm of blood pressure increased, decrease of the severity of hypertrophy and size of the left ventricle was observed and its diastolic function became normal.

Keywords: arterial hypertension, daily monitoring of blood pressure, combination of perindopril arginine + indapamide + amlodipin, structural and functional state of the heart.

For citation: Azaeva N.R. The effect of three-component antihypertensive treatment on the structural and functional state of the heart and daily blood pressure profile in patients with hypertension grade 3. *Kazan medical journal*. 100 (6): 885–891. DOI: 10.17816/KMJ2019-885.

В настоящее время в распоряжении врача находится большое количество фармакологических средств, при длительном применении которых можно добиться снижения показателей артериального давления (АД), регресса гипертрофии, уменьшения дилатации сердца [1, 2]. Тем не менее, эффективный контроль артериальной гипертензии (АГ) остаётся актуальной проблемой современной кардиологии, так как наряду со снижением АД лечебная тактика предполагает максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 4].

Как известно, АГ сочетается с рядом метаболических нарушений, неблагоприятно влияющих на прогноз болезни [5, 6]. К ним относятся ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия и нарушение толерантности к глюкозе. Поэтому выбор антигипертензивных препаратов требует применения метаболически нейтральных средств. С другой стороны, с учётом улучшения приверженности больных к приёму лекарственных средств в настоящее время возрос интерес к комбинированной терапии, в частности у пациентов с АГ 3-й степени, как правило, нуждающихся в приёме нескольких препаратов. Комбинации двух и более антигипертензивных

препаратов в фиксированных дозах в одной таблетке улучшает приверженность к лечению пациентов с АГ, так как уменьшается количество ежедневно принимаемых таблеток [7, 8].

В связи с тем, что комбинированная терапия стала одним из основных направлений, в лечении пациентов с АГ более широкое распространение получили фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, содержащие в одной таблетке несколько лекарственных средств. В то же время лекарственные средства, которые по данным клинических исследований улучшают качество жизни пациентов, имеют несомненные преимущества [9, 10].

Учитывая всё вышеуказанное, становится очевидным, что АГ тяжёлой степени требует применения лекарственных средств, влияющих на несколько звеньев АГ. Ввиду этого, на наш взгляд, актуален анализ эффективности трёхкомпонентного лечения у пациентов с АГ 3-й степени.

Целью исследования было изучение влияния фиксированной комбинации периндоприла аргинин (10 мг) + индапамид (2,5 мг) + амлодипин (5 мг) на суточный профиль АД и структурно-функциональное состояние сердца у пациентов с АГ 3-й степени.

Таблица 1. Характеристика клинических групп

Признаки рандомизации	Основная группа	Контрольная группа	p
Количество больных	50	30	>0,05
Пол: мужской женский	23 (46%) 27 (54%)	14 (46,7%) 16 (53,3%)	>0,05 >0,05
Средний возраст, годы	58,4±0,58 (50–65)	58,6±0,86 (50–65)	>0,05
Давность заболевания, годы: 5–10 10–12 12–15	6 (12%) 18 (36%) 26 (52%)	4 (13,3%) 10 (33,3%) 16 (53,3%)	>0,05 >0,05 >0,05

В проведённую научно-исследовательскую работу были включены 80 пациентов с АГ 3-й степени: 37 мужчин и 43 женщины. Возраст больных составлял 58,4±0,58 года (50–65 лет), длительность АГ — 5–15 лет. Пациенты были разделены на две группы:

– основная — 50 больных, получающих фиксированную комбинацию периндоприла аргинин (10 мг) + индапамид (2,5 мг) + амлодипин (5 мг);

– контрольная — 30 больных, получающих комбинацию лизиноприла с гидрохлоротиазидом (10/12,5–20/25 мг) и амлодипин (5 мг).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания (табл. 1).

Критериями исключения больных из исследования были симптоматическая АГ, сердечная недостаточность III–IV функционального класса (по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации), сахарный диабет, острый инфаркт миокарда, хронические заболевания лёгких и почек.

Всем больным до включения в исследование отменяли предшествующую антигипертензивную терапию, проводили так называемый «отмывочный период». В течение 2 дней больные не принимали каких-либо гипотензивных препаратов.

Больные основной группы принимали трёхкомпонентный препарат 1 раз в день утром. В контрольной группе пациенты получали комбинированную терапию: лизиноприл с гидрохлоротиазидом по 1 таблетке и амлодипин по 1 таблетке в день утром. Больные находились под наблюдением в течение 6 мес.

Пациенты, включённые в исследование, в течение всего периода наблюдения не принимали других гипотензивных препаратов. Для диагностики АГ использовали рекомендации Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013) [11]. Диагноз АГ был установлен после обследования больных по общепринятым стандартам.

Все пациенты были подвергнуты комплексному обследованию в начале исследования, на 2-й неделе и через 6 мес лечения. Всем больным в общепринятом порядке проводили общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование АД (СМАД) и доплеровскую эхокардиографию (ЭхоКГ).

Проведение СМАД обеспечивало автоматический контроль АД и частоты сердечных сокращений в течение 24 ч. При проведении СМАД анализировали следующие показатели: средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД в дневные и ночные часы, вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы, суточный индекс (СИ), скорость утреннего подъёма АД.

В зависимости от типа суточных кривых АД были выделены следующие группы:

– dipper — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10–22%;

– non-dipper — пациенты с недостаточным ночным снижением АД, у которых СИ меньше 10%;

– over dipper — пациенты с чрезмерным снижением АД ночью, у которых показатели АД в ночное время превышает дневные, а СИ превышает 20%;

– night piker — пациенты, у которых ночные значения АД превышают дневные, а СИ имеет отрицательные значения.

При ЭхоКГ проводили анализ структурно-геометрического состояния сердца с оценкой следующих показателей: толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), конечный систолический и диастолический размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, а также рассчитывали массу миокарда ЛЖ.

Согласно цели и задачам исследования, полученные результаты были обработаны статистическими методами. Были определены

средние арифметические величины (М) и их стандартные ошибки (m), диапазон изменений рядов (min–max). Качественные признаки в группах характеризовались их абсолютной численностью в группе и её долей, выраженной в процентах. Статистическую значимость между показателями определяли при помощи критерия t Стьюдента. Для сравнения парных изменений применяли критерий χ^2 . Статистическое различие между группами считали достоверным при значении $p < 0,05$. Статистический анализ результатов, полученных в ходе исследования, проведён на персональном компьютере с использованием современного программного обеспечения — редактора электронных таблиц Microsoft Excel 2013 и компьютерной программы для статистической обработки данных Medcalc.

При изучении офисного (клинического) АД было обнаружено исходно повышение САД и ДАД в обеих группах. В динамике было прослежено влияние проводимой терапии на уровень САД и ДАД, частоту сердечных сокращений через 2 нед, 3 и 6 мес.

В основной группе офисное САД через 2 нед статистически значимо снижалось на $28,1 \pm 0,43$ мм рт.ст., через 3 мес — на $52,4 \pm 0,41$ мм рт.ст., через 6 мес — на $62,9 \pm 0,29$ мм рт.ст. ДАД через 2 нед снижалось на $17,6 \pm 0,48$ мм рт.ст., через 3 мес — на $37,2 \pm 0,40$ мм рт.ст., через 6 мес — на $38,0 \pm 0,35$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

В контрольной группе для САД снижение составило соответственно $11,3 \pm 0,08$, $30,8 \pm 0,27$ и $40,1 \pm 0,14$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), для ДАД — $14,0 \pm 0,12$, $19,8 \pm 0,23$ и $26,7 \pm 0,02$ мм рт.ст. ($p < 0,001$).

После 3 мес лечения в основной группе доля пациентов, у которых в результате лечения было отмечено снижение САД на 20 мм рт.ст. и более и/или ДАД на 10 мм рт.ст. составила 86% и сохранялась в течение 6 мес. Целевого уровня АД у этих пациентов удалось достичь уже к 6-му месяцу. В отличие от основной группы в контрольной группе, несмотря на снижение уровня как САД, так и ДАД, целевой уровень после 6 мес терапии был получен лишь у 5 (18%) больных ($p < 0,01$).

По данным СМАД исходно отмечено повышение средних значений САД и ДАД в течение дневного, ночного периодов и за сутки в целом, что отражено в табл. 2. Эти показатели статистически не отличались от показателей контрольной группы.

При анализе параметров, полученных в ходе СМАД, было выявлено, что проводимая терапия позволяет эффективно контролировать АД

в течение в суток как в покое, так и при физической активности. Особенно важно отчётливое снижение АД в ночные часы. У 72% больных основной группы и 64% контрольной группы способность к ночному снижению АД исходно была утрачена полностью. Как известно, недостаточное ночное снижение АД и утренний подъём АД способствуют развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ, что прогностически неблагоприятно в плане развития таких осложнений АГ, как сердечная недостаточность и нарушения ритма [6, 4].

Результаты СМАД на фоне лечения препаратом периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин показали, что проводимая терапия снижает уровень среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД. На фоне приёма комбинации периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин через 6 мес было достигнуто снижение среднесуточных САД и ДАД на 15,9% ($p < 0,001$) и 18,6% ($p < 0,001$) соответственно.

До лечения вариабельность САД и ДАД в ночное и дневное время была изменчивой. После лечения вариабельность АД тоже была подвергнута изменениям, так как через 6 мес средняя вариабельность САД и ДАД снизилась на 4% ($p < 0,001$) и 4,2% ($p < 0,001$) соответственно (см. табл. 2). При анализе данных также отмечены положительные результаты в виде снижения средних САД и ДАД, улучшения вариабельности АД в контрольной группе (см. табл. 2).

В процессе 6-месячного лечения в обеих группах была выявлена положительная динамика суточных профилей. Тем не менее, в основной группе у 70% пациентов отмечен суточный профиль типа dipper ($\chi^2=43,58$; $p=0,0001$), а в контрольной группе больные с суточным профилем dipper составили лишь 50% ($\chi^2=11,7$; $p=0,0084$). Увеличение количества пациентов с суточной кривой типа dipper произошло за счёт уменьшения больных с кривой типа non-dipper и night piker (как для САД, так и для ДАД; табл. 3).

В сравнительном аспекте было прослежено влияние проводимого лечения на конечный систолический размер ЛЖ (снижение с $32,7 \pm 0,37$ до $29,5 \pm 0,15$ мм; $p < 0,001$), конечный диастолический размер ЛЖ (с $50,7 \pm 0,41$ до $47,2 \pm 0,33$ мм; $p < 0,001$), толщину задней стенки ЛЖ (снижение с $10,4 \pm 0,16$ до $9,1 \pm 0,09$ мм; $p < 0,001$), межжелудочковой перегородки (снижение с $12,4 \pm 0,12$ до $9,6 \pm 0,11$ мм; $p < 0,001$), фракцию выброса ЛЖ (повышение с $54,4 \pm 0,64$ до $58,0 \pm 0,31$ %; $p < 0,001$). Выявленная в начале исследования увеличенная масса миокарда

Таблица 2. Влияние комбинации периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин (основная группа) и комбинации лизиноприл + гидрохлоротиазид и амлодипина (контрольная группа) на показатели суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией 3-й степени

Показатели	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=30)	
Среднесуточное значение, M±m (min–max)				
САД, мм рт.ст.	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
	156,0±0,94 (145,8–183,0)	131,2±0,97 (119,0–143,3) p <0,001	154,7±1,24 (149,2–182,3)	132,8±1,04 (124,3–145,5) p <0,001
ДАД, мм рт.ст.	98,9±0,72 (91,5–111,1)	79,4±0,44 (75,8–97,3) p <0,001	97,8±0,91 (89,8–108,3)	83,7±0,45 (80,4–89,7) p <0,001
Среднее АД, мм рт.ст.	118,0±0,49 (112,0–126,0)	96,6±0,46 (91,6–110,4) p <0,001	116,8±0,76 (110,2–127,3)	100,0±0,48 (95,6–107,1) p <0,001
Вариабельность САД, мм рт.ст.	17,9±0,24 (15,7–25,3)	10,9±0,21 (9,6–19,6) p <0,001	17,9±0,26 (16,8–23,8)	11,8±0,38 (10,0–19,4) p <0,001
Вариабельность ДАД, мм рт.ст.	15,3±0,18 (12,5–17,3)	8,4±0,17 (7,3–15,4) p <0,001	15,0±0,29 (12,3–18,3)	10,1±0,22 (8,6–13,8) p <0,001
Утренний подъём САД, мм рт.ст.	26,2±0,33 (24,0–35,6)	12,8±0,33 (10,0–22,5) p <0,001	25,9±0,41 (23,4–33,0)	15,9±0,82 (12,0–30,0) p <0,001
Утренний подъём ДАД, мм рт.ст.	19,9±0,48 (17,1–31,0)	11,6±0,24 (10,0–19,0) p <0,001	19,9±0,63 (17,0–31,0)	12,6±0,53 (10,4–26,8) p <0,001
Частота сердечных сокращений, в минуту	77,8±0,72 (70,0–92,0)	70,4±0,27 (68,0–75,0) p <0,001	77,8±0,97 (70,0–90,0)	70,0±0,65 (65,0–80,0) p <0,001
Суточный индекс САД, %	4,6±1,03 (–16,6–25,7)	10,6±0,69 (–2,0–21,7) p <0,001	7,4±1,51 (–13,7–24,3)	10,4±1,33 (–9,5–23,0) p >0,05
Суточный индекс ДАД, %	9,8±0,99 (–4,0–32,0)	12,3±0,70 (–2,6–22,1) p <0,05	10,3±1,79 (–10,2–30,6)	12,0±1,18 (–5,1–24,1) p >0,05

Примечание: p — статистическая значимость различий между показателем до и после лечения; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3. Изменение суточных профилей пациентов

Показатели	Основная группа (n=50)		Контрольная группа (n=30)		p ₁
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения	
dipper	4 (8,0%)	35 (70,0%)	3 (10,0%)	15 (50%)	<0,01
non-dipper	36 (72,0%)	11 (22,0%)	18 (60,0%)	10 (33,3%)	<0,01
over dipper	2 (4,0%)	3 (6,0%)	4 (13,3%)	3 (10%)	<0,01
night piker	8 (16,0%)	1 (2,0%)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	<0,05
χ ²	43,58		11,7		—
p	0,0001		0,0084		

Примечание: p — достоверность различий между показателем до и после лечения; p₁ — достоверность различий между группами после лечения.

ЛЖ к 6-му месяцу лечения уменьшилась на 23,4%, снизившись с $278,8 \pm 5,24$ до $189,7 \pm 3,39$ г ($p < 0,001$). В основной группе при 6-месячном лечении отмечено улучшение всех показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца.

Наряду с этим была исследована диастолическая функция ЛЖ в виде определения пиков Е и А, времени изоволюметрического расслабления. При 6-месячном лечении и в основной, и в контрольной группе улучшилась диастолическая функция ЛЖ. Отмечено увеличение пика Е как в основной ($54,2 \pm 0,41$ до $67,3 \pm 0,55$ см/с; $p < 0,001$), так и в контрольной группе ($53,9 \pm 0,61$ до $64,2 \pm 0,73$ см/с; $p < 0,01$), а также уменьшение пика А в обеих группах (соответственно с $73,4 \pm 1,08$ до $66,2 \pm 0,85$ см/с; $p < 0,001$ и с $73,2 \pm 1,15$ до $68,8 \pm 0,77$ см/с; $p < 0,01$).

Показатель времени изоволюметрического расслабления также уменьшился в обеих группах (соответственно с $108,2 \pm 0,26$ до $105,7 \pm 0,16$ мс; $p < 0,001$ и с $107,8 \pm 0,22$ до $104,2 \pm 0,16$ мс; $p < 0,001$). Несмотря на положительную динамику показателей диастолической функции ЛЖ, результаты, полученные при лечении комбинацией периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин, статистически значимо отличались по сравнению с результатами контрольной группы ($p < 0,001$).

Итак, в течение 6-месячного лечения в обеих группах зарегистрировано положительное влияние антигипертензивной терапии как на уровень офисного АД, так и на показатели СМАД. Однако фиксированная комбинация периндоприла аргинин + индапамид + амлодипин в динамике показывала многоплановое корректирующее влияние на показатели суточного профиля АД: адекватно обеспечивался контроль АД в течение суток, произошла нормализация СИ ($\chi^2=43,58$; $p=0,0001$), снизилась исходно повышенная суточная вариабельность САД и ДАД ($p < 0,001$). Также данная комбинация лучше нивелировала повышенное АД в утренние часы. Полученный стойкий гипотензивный эффект можно объяснить влиянием компонентов препарата, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование ренин-ангиотензиновой системы, устранение вазоконстрикции, стимуляция диуреза. В совокупности это позволяет подавлять механизмы повышения АД [12].

Таким образом, в сравнении с контрольной группой проведённое лечение, проявляя высокую антигипертензивную эффективность, сопровождалось положительным влиянием на структурно-геометрическое состояние сердца.

ВЫВОДЫ

1. Положительный антигипертензивный результат после лечения фиксированной комбинацией периндоприл + индапамид + амлодипин был достигнут в ранние сроки лечения (2 нед) и выражался в стабильном гипотензивном эффекте (6 мес).

2. Лечение комбинацией приводит к восстановлению нормального суточного ритма артериального давления и наиболее оптимальному снижению скорости утреннего подъёма систолического и диастолического артериального давления.

3. Использованное сочетание уменьшает степень гипертрофии и размеров левого желудочка, способствует нормализации его диастолической функции.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 ЕОК/ЕОАГ. *Рос. кардиол. ж.* 2018; 23 (12): 143–228. [Guidelines for the management of arterial hypertension 2018 ESC/ESH. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (12): 143–228. (In Russ.)]
2. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378: 1509–1552. DOI: 10.1056/NEJMoal712231.
3. Corrao G., Parodi A., Zambon A. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J. Hypertens.* 2010; 28: 1584–1590. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328339f9fa.
4. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387 (10022): 957–967. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
5. Stergiou G.S., Alpert B., Mieke S. et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J. Hypertens.* 2018; 36: 472–478. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001634.
6. Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2018; 178: 28–36. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
7. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Тройные комбинации в лечении артериальной гипертензии — реальный путь улучшения контроля артериального давления. *Consil. Med.* 2017; (1): 8–12. [Morozova T.E., Yudina I.Yu. Triple combinations in the treatment of hypertension — a real way to improve blood pressure control. *Consilium Medicum.* 2017; (1): 8–12. (In Russ.)]
8. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihy-

pertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010; 55: 399–407. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.

9. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J. et al. British Hypertension Society Programme of Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY). Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6: e006986. DOI: 10.1161/JAHA.117.006986.

10. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J. Hypertens.* 2016; 34: 1921–1932. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001052.

11. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2013. *J. Hypertens.* 2013; 31 (7): 1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

12. Суджаева О.А. Нерешённые вопросы лечения артериальной гипертензии и пути их преодоления с использованием фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов. *Мед. новости*. 2017; (3): 17–21. [Sudzhaeva O.A. Unresolved questions of treatment of arterial hypertension and way of their overcoming with use of the fixed combinations of anti-hypertensive medicines. *Meditsinskie novosti*. 2017; (3): 17–21. (In Russ.)]