



Сложный пациент: особенности антигипертензивной терапии у больного сахарным диабетом и хронической болезнью почек



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ольга Дмитриевна Остроумова – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», зав. лаб. клинической фармакологии и фармакотерапии обособленного структурного подразделения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» «Российский геронтологический научно-клинический центр»

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний, важнейший фактор риска, определяющий прогноз заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). АГ редко возникает изолированно, она ассоциируется с другими факторами риска ССЗ, такими как сахарный диабет (СД) и метаболический синдром (МС). Этой комбинации свойственно взаимоусиливающее повреждающее действие, направленное на органы-мишени: сердце, головной мозг, почки, сосуды. Лечение больного, имеющего такой букет заболеваний, представляет собой трудную задачу. О том, какое решение предлагают европейские рекомендации 2018 г., мы беседуем с доктором медицинских наук, профессором **Ольгой Дмитриевной Остроумовой**.

Для цитирования: Сложный пациент: особенности антигипертензивной терапии у больного сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Справочник поликлинического врача. 2018; 5: 41-45.

Difficult patient: features of antihypertensive therapy in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease

For citation: Difficult patient: features of antihypertensive therapy in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 5: 41-45.

Эпидемиология АГ

Глобальная распространенность: 30–42% населения земного шара¹.

1975 г. – 594 млн; 2015 г. – 1,13 млрд¹.

В России: более 40 млн взрослого населения, 42% мужчин и 41,1% женщин².

– Ольга Дмитриевна, АГ – один из ключевых факторов риска развития ССЗ. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), среди населения Земли она встречается более чем у 1 млрд человек, унося ежегодно более 9 млн жизней. Насколько серьезна ситуация по АГ в России?

– В Российской Федерации так же, как и во всем мире, АГ является одним из наиболее значимых факторов риска, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, а также общую и сердечно-сосудистую смертность. Распространение АГ в России остается одним из самых высоких в мире и составляет более 40 млн взрослого населения, 42% у мужчин и 41,1% у женщин. Вместе с тем специалисты дают неутешительный прогноз для РФ, предсказывая 10% рост заболеваемости АГ в 2030 г.².

– Выражение «Пришла беда, отворяй ворота» очень образно описывает ситуацию с АГ: она редко появляется в одиночестве. Какие комбинации факторов риска и заболеваний у пациентов с АГ наиболее часто встречаются в реальной клинической практике?

– Сочетание АГ и СД – одно из наиболее распространенных. Так, у лиц с СД 2-го типа АГ выявляется в 80% случаев, при этом у 1/3 из них повышение артериального давления (АД) регистрировалось еще до диагностики СД, т.е. на стадии, предшествующей диабету, – на фоне МС, представляющего собой комплекс метаболических, гормональ-

ных и клинических нарушений. Эксперты ВОЗ охарактеризовали МС как «пандемию XXI в.» – в общей популяции взрослого населения он встречается в 10–30% случаев⁴. АГ является одним из основных компонентов МС, развиваясь на фоне инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. С другой стороны, в ряде случаев сама АГ способна привести к развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, т.е. стать первичным звеном в развитии МС, который, в свою очередь, в 5 раз повышает риск развития СД 2-го типа².

СД, как и МС, известны как самостоятельные факторы риска ССЗ. Первый повышает риск сердечно-сосудистой смертности в 2–4 раза, второй – в 2 раза.

Увеличение рисков развития при	
МС ²	СД 2-го типа ⁵⁻⁸
ССЗ в 2 раза (в последующие 5-10 лет)	Ишемической болезни сердца в 2-4 раза
Инсульта в 2-4 раза	3-7 раз
Инфаркта миокарда в 3-4 раза	6-10 раз
У лиц с СД 2-го типа сердечно-сосудистые осложнения развиваются в 35% случаев, почечные – в 75% ⁸ .	

– Ольга Дмитриевна, отличается ли течение АГ, если она ассоциируется с СД и МС?

– Взаимное отягощение сочетающихся нозологий (АГ и СД/МС) проявляется в усугублении нарушений углеводного обмена, с одной стороны, и утяжелении течения АГ – с другой стороны. АГ при этом приобретает ряд особенностей²:

- рефрактерность к проводимой терапии;
- частое выявление увеличенного пульсового давления;
- частая регистрация «маскированной» АГ;



- преобладание гипертонии в ночное время и отсутствие снижения АД ночью;
- больные СД более склонны к ортостатической гипотонии;
- частая фиксация повышенного АД во время физической нагрузки;
- нарушение процессов ауторегуляции АД.

- На какие особенности терапии АГ следует обратить внимание по рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology - ESC, 2018)?

- Особое внимание экспертного медицинского сообщества отводится рациональной фармакотерапии, адекватной уровню общего сердечно-сосудистого риска и направленной на его снижение, учитывающей взаимное влияние и взаимоотягощение сочетающихся заболеваний, лекарственное взаимодействие препаратов, используемых для их лечения, а также наличие показаний и противопоказаний для каждого из них.

Снижение АД сокращает риск развития основных макро- и микрососудистых осложнений, а также смертность у больных с сочетанием АГ и СД 2-го типа: строгий контроль АД (средний показатель АД - 144/82 мм рт. ст.) сопровождается 24% снижением сердечно-сосудистых событий (по сравнению с менее строгим - средний показатель АД 154/87 мм рт. ст.)⁹.

В соответствии с рекомендациями ESC (2018 г.) антигипертензивная терапия (АГТ) у лиц с СД 2-го типа:

- Должна быть инициирована при уровнях офисного АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IA).
- Рекомендованные целевые значения у данной группы больных должны соответствовать: систолическое АД (САД) ≤ 130 мм рт. ст. (при условии хорошей переносимости), но 120 мм рт. ст. и выше (IA), а у лиц в возрасте 65 лет и старше САД должно быть в диапазоне 130-139 мм рт. ст. (уровень доказанности IA).
- Целевые значения диастолического АД (ДАД) во всех возрастных группах данной категории больных должны соответствовать уровню ниже 80 мм рт. ст., но 70 мм рт. ст. и выше (уровень доказанности IC).
- Начинать АГТ следует с комбинации двух препаратов из групп блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II с блокаторами кальциевых каналов (БКК) или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками (уровень доказанности IA).
- Одновременно назначать два блокатора РААС не рекомендуется (III A).

Присутствие в комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II обеспечивает также наибольший ренопротективный эффект у больных АГ и СД 2-го типа, способствуя снижению альбуминурии и протеинурии, препятствуя прогрессированию диабетической нефропатии более эффективно, чем другие группы лекарственных средств³.

Также необходимо учесть, что при назначении АГТ преимуществом в выборе того или иного препарата будет являться не только эффективное основное терапевтическое действие (надежный контроль АД) и положительное влияние на сердечно-сосудистые риски, но и способность улучшить или по крайней мере не ухудшить чувствительность к инсулину.

- Не так давно в России появился нитрендипин, который принадлежит к группе БКК - одной из основных лекарственных групп, используемых для терапии АГ и СД/МС. Расскажите, пожалуйста, о нем подробнее.

- БКК - неоднородная группа препаратов, обладающих единым механизмом действия, но существенными клиническими отличиями¹⁰. Так, препараты I поколения (верапамил, дилтиазем, нифедипин) нашли широкое применение как антиаритмические и антиангинальные средства. Второе поколение БКК - производные дигидропиридинов (амлодипин, фелодипин, нитрендипин и рендипин) заняли ключевое место в лечении АГ. Относительно недавно на российском фармацевтическом рынке появился дигидропиридиновый антагонист кальция - препарат Нитремед (активное действующее вещество нитрендипин) производства компании PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика. Нитремед уже успел заявить о себе как о препарате, надежно и безопасно контролирующем АД, и получить широкое применение в реальной клинической практике как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ. Обладая метаболической нейтральностью, Нитремед предоставляет широкие возможности для применения в условиях наиболее часто сочетающихся с АГ заболеваний и состояний, в том числе СД и МС. Обладая кардио-, нефро- и церебропротективными эффектами, Нитремед способствует улучшению сердечно-сосудистого и почечного прогноза, снижая одноименные риски.

- Какой доказательной базой обладает нитрендипин в настоящее время?

- Двухлетнее наблюдение за 2398 пациентами с изолированной систолической АГ (ИСАГ) в возрасте старше 60 лет в эталонном исследовании Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe)¹¹, первом рандомизированном плацебо-контролируемом долгосрочном исследовании эффективности и безопасности применения БКК при АГ, показало, что в группе пациентов, принимавших нитрендипин, уровень САД снизился на 23 мм рт. ст., а ДАД - на 7 мм рт. ст., при этом различия между группами активной терапии и плацебо составили 10,1 мм рт. ст. (95% доверительный интервал - ДИ 8,8-11,4) для САД и 4,5 мм рт. ст. (95% ДИ 3,9-5,1) для ДАД. Также было отмечено 42% снижение риска фатального и нефатального инсульта ($p=0,03$), 31% снижение риска сердечно-сосудистых событий ($p<0,001$) и 27% снижение сердечно-сосудистой смертности ($p=0,07$). Долгосрочные результаты исследования лишь подтвердили эффективность нитрендипина, продемонстрировав стабильный антигипертензивный эффект в течение всего расширенного периода наблюдения. Так, через 4 года от начала терапии различия между группами были 10,7 мм рт. ст. (95% ДИ 8,8-12,5) для САД и 4,7 мм рт. ст. (95% ДИ 3,7-5,6) для ДАД. Аналогичное исследование Syst-Eur исследование Syst-China (Systolic Hypertension in China)¹² было проведено с участием больных из Китая. Анализ результатов исследования спустя 2 года лечения нитрендипином выявил достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 39%, смертности от инсульта на 58% и общей смертности на 39% по сравнению с группой плацебо.

Последующий анализ результатов исследования Syst-Eur, проведенный J.Tuomilehto и соавт.¹³, выявил, что в группе активной терапии нитрендипином у лиц с СД 2-го типа (492 из 2398 пациентов основной группы) показатели ее эффективности значительно превышали таковые в той же группе, но у пациентов без СД. Так, смертность от сердечно-сосудистых событий у лиц с СД 2-го типа в группе активной терапии снизилась на 76% ($p=0,02$) и 13% в группе



без СД, риск фатальных и нефатальных инсультов снизился на 73% ($p=0,13$) и 38% в группе без СД, а всех сердечно-сосудистых событий на 69% ($p=0,01$) и 28% в группе без СД.

При целенаправленной оценке эффективности терапии нитрендипином в отношении сердечно-сосудистых рисков у пожилых (старше 60 лет) пациентов с ИСАГ и СД 2-го типа, включенных в исследование Syst-Eur, обнаружено, что риск сердечно-сосудистой смертности в группе нитрендипина снизился на 70% (95% ДИ -89 - -18; $p=0,01$), сердечно-сосудистых событий - на 61% (95% ДИ -79 - -29; $p=0,001$), инсульта - на 65% (95% ДИ -86 - -10; $p=0,02$) по сравнению с плацебо. Результаты исследования продемонстрировали, что нитрендипин в качестве препарата 1-й линии лечения обеспечивает лучшую защиту от фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, подтвердив его преимущество как основного препарата при лечении ИСАГ у лиц с СД 2-го типа.

Еще одним доказательством эффективности нитрендипина стали опубликованные в 2017 г. результаты исследования эффективности АГТ при наблюдении за 570 пациентами с АГ и МС или СД 2-го типа в течение 2005-2014 гг. (15% находились на монотерапии, 70% лечились с использованием комбинации из 2-4 лекарственных средств, оставшиеся 15% - с применением комбинации из 5-6 препаратов)¹⁴. Наиболее часто используемыми лекарственными средствами были нитрендипин, периндоприл, амлодипин, телмисартан, гидрохлоротиазид, рилменидин и небиволол (применялись более чем у 100 пациентов). Результаты наблюдения показали, что антигипертензивный эффект нитрендипина как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в большинстве случаев был сопоставим или превышал таковой у других антигипертензивных препаратов. Так, наибольшее снижение САД (выше 19 мм рт. ст.) и ДАД (выше 10 мм рт. ст.) было связано с приемом нитрендипина, гидрохлоротиазида, телмисартана, причем показатели изменения АД для нитрендипина были лучшими (САД -22,8 мм рт. ст., ДАД -12,2 мм рт. ст.). В случае использования комбинации из 2 препаратов комбинация нитрендипин + спиронолактон заняла одну из лидирующих позиций по выраженности снижения АД (САД -24 мм рт. ст., ДАД -7 мм рт. ст.), уверенно обойдя ирбесартан + гидрохлоротиазид (-21 мм рт. ст. и -12 мм рт. ст.) и периндоприл + амло-

дипин (-15 мм рт. ст. и -9 мм рт. ст.). Тройная комбинация нитрендипин + телмисартан + гидрохлоротиазид также продемонстрировала свою высокую антигипертензивную эффективность (-34 мм рт. ст. и -15 мм рт. ст. соответственно для САД и ДАД).

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании G.Rohr и соавт.¹⁵ изучали эффективность нитрендипина (в сравнении с нифедипином) у 161 пациента с гипертоническим кризом (САД 200-250 мм рт. ст., ДАД 110-140 мм рт. ст.). Исследователями было отмечено, что к 45-й минуте от приема препарата у 58,8% пациентов в группе нитрендипина снизилось АД <180/100 мм рт. ст. (с 216,9/117,3 мм рт. ст. до 177,4/94,4 мм рт. ст.). Спустя 4 ч уровень АД <180/100 мм рт. ст. сохранялся у 83% больных. В группе нифедипина тенденция изменения АД была схожей, а показатели АД сопоставимы с группой нитрендипина. Результатом исследования стал вывод о том, что последний является хорошей альтернативой нифедипину в лечении гипертонических кризов и может дополнительно использоваться для их купирования у тех пациентов, которые принимают его в составе базовой антигипертензивной моно- или комбинированной терапии.

Метаболическая нейтральность - еще одно важнейшее свойство нитрендипина. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что препарат не нарушает толерантности к глюкозе, кроме того, нормализует инсулиновый ответ на провокацию глюкозой у инсулинорезистентных больных АГ, не обнаружено также и влияния на параметры липидного обмена^{16,17}.

Демонстрируя сопоставимый с другими представителями группы (амлодипин, лекарнидипин) уровень антигипертензивной активности, нитрендипин отличается меньшим числом побочных эффектов¹⁸. Так, в группе больных, принимавших в качестве АГТ нитрендипин, тахикардия развивалась на 20% реже, чем в группе амлодипина. А хороший профиль переносимости (в 0,1-10% случаев фиксируются преходящие симптомы - слабость, головокружение легкой степени выраженности, не требующие отмены препарата и/или снижения дозы) позволяет активно использовать препарат и в амбулаторной практике.

- К антигипертензивным препаратам, рекомендованными в 2018 г. ESC, относятся тиазидные/тиазидо-

**подобные диуретики. Несколько слов о применении этой группы.**

– Диуретики – еще одна группа препаратов, широко используемых в терапии АГ как препараты 1-й линии. Известно, что тиазидные диуретики помимо антигипертензивного эффекта способны оказывать неблагоприятное действие на углеводный и липидный обмен, повышая уровни атерогенных липидов и глюкозы, что существенно ограничивает их применение у лиц с АГ и СД/МС.

Индапамид (Индап) – препарат из группы тиазидоподобных диуретиков, уникальный спектр фармакокинетических свойств которого исключает отрицательные эффекты, присущие другим диуретикам, тем самым обеспечивая его преимущество в терапии АГ.

Индапамид помимо эффективной коррекции АД [снижение САД в среднем на 5,1 мм рт. ст. (95% ДИ -8,7 – -1,6; $p=0,004$) в сравнении с хлорталидоном -3,6 мм рт. ст. (95% ДИ -7,3–0,0) и гидрохлортиазидом -3,3 (95% ДИ -6,5 – -0,1)] обладает выраженным кардиопротективным эффектом [снижение индекса массы миокарда левого желудочка на 17% ($p<0,001$) за 6 мес терапии], сокращает сердечно-сосудистые риски у пациентов с АГ (снижение риска повторного инсульта на 28% и риска всех сердечно-сосудистых событий на 23% по сравнению с плацебо в течение 3 лет)¹⁹. При этом выраженная антигипертензивная и органопротективная активность индапамида не сопровождается влиянием на метаболические процессы, в частности на углеводный и липидный обмен. Многочисленными клиническими исследованиями подтверждено, что у пациентов с АГ и СД 2-го типа применение индапамида в течение года не приводило к изменению показателей гликемии или повышению секреции инсулина.

Эффективность и безопасность индапамида, подтвержденные серьезной доказательной базой, позволили рекомендовать препарат как средство первого выбора из группы тиазидоподобных диуретиков для лечения АГ у больных МС и/или СД.

– АГ и СД/МС обладают взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней, являющихся общими для данных нозологий: сердце, головной мозг, почки и сосуды. Расскажите, пожалуйста, об особенностях терапии коморбидных АГ и СД/МС при наличии хронической болезни почек (ХБП).

– Учитывая то, что одним из органов-мишеней как АГ, так и СД являются почки, а АГ занимает второе место (после СД) в этиологической структуре ХБП, сочетание сразу трех нозологий – явление нередкое. Кроме того, прогрессивное сокращение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия, указывая на прогрессирующую потерю почечной функции, считаются также независимыми и аддитивными предикторами повышенного риска ССЗ и прогрессирования заболевания почек, поэтому вопрос своевременной и адекватной диагностики поражения почек и назначения рациональной терапии у лиц с сочетанием АГ, СД 2-го типа и ХБП не менее актуален, при этом основными терапевтическими целями являются как коррекция уровня АД, так и снижение альбуминурии.

В соответствии с рекомендациями экспертов ESC 2018 г.³ у пациентов с АГ и ХБП, как с СД 2-го типа, так и без него, рекомендовано:

- начинать медикаментозную терапию (наряду с изменением образа жизни) с уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. (уровень доказанности IA);
- уровень САД на фоне АГТ должен быть в пределах 130–139 мм рт. ст. (уровень доказанности IA);

- назначая медикаментозную терапию, необходимо учитывать переносимость препаратов, их действие на почечную функцию и электролитный обмен (уровень доказанности IIC);
- блокаторы РААС рекомендованы как часть АГТ при наличии микроальбуминурии или протеинурии, так как обладают наибольшим антиальбуминурическим эффектом по сравнению с другими антигипертензивными препаратами (уровень доказанности IA);
- в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация блокатора РААС с БКК или тиазидными диуретиками (уровень доказанности IA). В случае СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² следует избегать назначения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, отдавая предпочтение петлевым;
- комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется (IIA).

– Возвращаясь к нитрендипину и индапамиду, обладают ли эти препараты доказанным нефропротективным действием?

– Анализ клинических эффектов в исследовании Syst-Eur²⁰ установил нефропротективное действие нитрендипина в виде улучшения состояния выделительной функции почек на 26% ($p=0,04$) и уменьшения риска развития протеинурии на 33% ($p=0,03$), наиболее выраженного у лиц с СД 2-го типа – 71% снижение риска развития протеинурии ($p=0,04$). Также было отмечено, что у лиц без протеинурии лечение нитрендипином не сопровождалось изменением уровня креатинина сыворотки крови, в отличие от пациентов с протеинурией, где на фоне активной терапии уровень креатинина снижался ($p<0,001$).

R.Bretzel и соавт.²¹, наблюдая за пациентами с АГ и СД 2-го типа в течение 12 мес, не только подтвердили нефропротективное действие нитрендипина (снижение альбуминурии на 48–57% и увеличение СКФ на 21–23%), но и зафиксировали отсутствие влияния препарата на липидный и углеводный обмен. Важными представляются и результаты исследования D.Korf и соавт.²², подтвердивших эффективность нитрендипина в улучшении и стабилизации показателей функции почек при лечении АГ у больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией в начальной стадии. Исследования L. van Bortel и соавт.²³ и G.Aronoff²⁴ позволили прийти к выводу о том, что хроническая почечная недостаточность вплоть до терминальной стадии не влияет на фармакокинетику нитрендипина и не требует коррекции дозы препарата.

Крупных международных исследований, посвященных изучению нефропротективного действия диуретиков, немало. Одним из них является исследование NESTOR (NatriXil SR versus Enalaptil Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria)²⁵, где у 569 больных с АГ и СД 2-го типа с микроальбуминурией было изучено нефропротективное действие индапамида в сравнении с эналаприлом 10 мг. Через год от начала лечения в обеих группах отмечался сходный как антигипертензивный, так антипротеинурический эффект: в группе индапамида показатель микроальбуминурии уменьшился на 46%. Нефропротективные свойства индапамида, выявленные в исследовании NESTOR, являются уникальными для диуретика.

Сегодня индапамид – яркий представитель нового поколения тиазидоподобных диуретиков, начавший свою успешную клиническую историю с 1974 г. и широко используемый для лечения АГ в настоящее время. Оригинальный препарат индапамид хорошо знаком медицинскому сообществу России и заслуженно обладает положительной антигипертензивной репутацией. Индап (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика), зарегистри-



стрированный несколько лет назад препарат-генерик индапамида, полностью биоэквивалентен оригинальному препарату, а сравнение клинической эффективности Индапа с оригинальным препаратом выявило объективные доказательства его терапевтического соответствия^{26,27}. Эти данные предоставляют действительно широкие возможности по использованию Индапа в клинической практике как в качестве монотерапии, так и в составе комбинированной АГТ, что позволило не только эффективно контролировать показатели АД, но и снизить риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений благодаря кардио- и нефропротективному действию. А метаболическая нейтральность Индапа существенно расширяет область применения препарата и является неоспоримым преимуществом с учетом все более широкого распространения коморбидности нозологий.

- Ольга Дмитриевна, большое спасибо за интервью. Несколько слов в заключение.

- Частое сочетание АГ и СД/МС с взаимным отягощением сочетающихся нозологий, направленным в том числе на органы-мишени, большинство из которых являются для них общими, усугубляя прогноз по сердечно-сосудистым рискам, создает известные трудности в назначении адекватной фармакотерапии.

В условиях сочетания АГ с СД/МС препараты АГТ должны не только эффективно и надежно контролировать АД, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и не оказывать отрицательного метаболического эффекта, способного повлиять на течение сопутствующих заболеваний. Наличие нефропротективного эффекта - существенное преимущество, учитывая частые поражения почек при сочетании АГ и СД/МС.

Литература/References

1. NCD Risk Factor Collaboration. 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
2. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей). Секция «Сочетанные патологии». Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 / Obschcherossiiskaia obshchestvennaia organizatsiia Assotsiatsiia vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Sektsiia "Sochetannye patologii". Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika. 2017; 16 (6): 5-56. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-6 [in Russian]
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; p. 1-98. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
4. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinology Metabolism Clin North Am* 2014; 43 (1): 1-23. PMID: 24582089.
5. Nwaneri C, Cooper H, Bowen-Jones D. Mortality in type 2 diabetes mellitus: magnitude of the evidence from a systematic review and meta-analysis. *Br J Diabete Vasc Dis* 2013; 4 (13): 192-207. DOI: 10.1177/1474651413495703
6. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *New Engl J Med* 1998; 339: 229-34. DOI: 10.1056/NEJM19980723390404
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6
10. Блокаторы кальциевых каналов: описание фармакологической группы в Энциклопедии РЛС. Регистр лекарственных средств России, РЛС. https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm / Blokatory kal'tsiyevykh kanalov: opisanie farmakologicheskoi gruppy v Entsiklopedii RLS. Registr lekarstvennykh sredstv Rossii, RLS. https://www.rlsnet.ru/fg_index_id_215.htm [in Russian]
11. Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clin Experiment Hypertens* 1999; 21(5-6): 491-7. PMID: 10423075.
12. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Int Med* 2000; 160 (2): 211-20. PMID: 10647760.
13. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium channel blockers in older patients with diabetes and systolic hypertension. *New Engl J Med* 1999; 340 (9): 677-84.
14. Farský Š, Strišková A, Borčín M. Hypertension Treatment in Patients with Metabolic Syndrome and/or Type 2 Diabetes Mellitus: Analysis of the Therapy Effectivity and the Therapeutic Inertia in Outpatient Study. *Cardiol Res Pract* 2018; 2018 (1): 8387613. DOI: 10.1155/2018/8387613
15. Rohr G, Reimnitz P, Blanke P. Treatment of hypertensive emergency. Comparison of a new dosage form of the calcium antagonist nitrendipine with nifedipine capsules. *Intensive Care Med* 1994; 20 (4): 268-71. PMID: 8046120.
16. Mancini M, Marotta T, Ferrara LA. Metabolic neutrality in nitrendipine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (1): 3-30.
17. Ferrara LA, Marotta T. Nitrendipine and metabolic balance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1991; 18 (5): 19-21.
18. Grandinetti O, Feraco E. Middle term evaluation of amlodipine vs. nitrendipine: efficacy, safety and metabolic effects in elderly hypertensive patients. *Clin Experiment Hypertens* 1993; 15 (1): 197-210. PMID: 8513310.
19. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. 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
20. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. J Hypertens* 2001; 19 (3): 509-11. PMID: 11288822.
21. Bretzel RG, Bollen CC, Maeser E, Federlin KF. Nephroprotective effects of nitrendipine in hypertensive type I and type II diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (3): 53-64. PMID: 8503436.
22. Kopf D, Schmitz H, Beyer J et al. A double-blind trial of perindopril and nitrendipine in incipient diabetic nephropathy. *Diabet Nutr Metab* 2001; 14 (5): 245-52. PMID: 11806464.
23. Van Bortel L, Böhm R, Mooy J et al. Pharmacokinetics of nitrendipine in terminal renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (5): 467-71. PMID: 2753064.
24. Aronoff GR. Pharmacokinetics of nitrendipine in patients with renal failure: comparison to normal subjects. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1984; 6 (7): 974-6. PMID: 6085387.
25. Marre M, Garcia Puig J, Kokot F et al. Effect of indapamide SR on microalbuminuria—the NESTOR study (Natrlix SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with micrOalbuminuria) - rationale and protocol for the main trial. *J Hypertens* 2003; 21 (1): 19-24. PMID: 12769163.
26. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П. Исследование биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика. *Рос. кардиол. журн.* 2005; 2 (52): 76-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 / Martsevich S.Iu., Sukhanov Ia.V., Belolipetskaia V.G., Kutishenko N.P. Issledovanie bioekvivalentnosti kak sposob dokazatel'stva identichnosti original'nogo preparata i preparata-dzhenerika. *Ros. kardiol. zhurn.* 2005; 2 (52): 76-8. DOI: 10.15829/1560-4071-2005-2-76-78 [in Russian]
27. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д., Якусевич В.В. Изучение эффективности и переносимости препарата Индап в сравнении с препаратами Ариффон и Ариффон ретард у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией, назначаемых как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами АПФ. Многоцентровое, открытое, рандомизированное перекрестное исследование. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 73-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D., Iakusevich V.V. Izuchenie effektivnosti i perenosimosti preparata Indap v sravnenii s preparatami Arifon i Arifon retard u bol'nykh miagkoi i umerennoi arteriial'noi gipertoniei, naznachemykh kak v vide monoterapii, tak i v kombinatsii s ingibitorami APF. Mnogotsentrovoye, otkrytoe, randomizirovannoye perekrestnoye issledovanie. *Ros. kardiol. zhurn.* 2006; 2: 73-7. DOI: 10.15829/1560-4071-2006-2-73-77 [in Russian]