

# Приверженность лечению – одна из ключевых детерминант эффективности антигипертензивной терапии: возможности комбинации ирбесартана с гидрохлоротиазидом

В.В.Фомин

Научно-исследовательский центр, кафедра терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

## Резюме

Обсуждается значение приверженности антигипертензивной терапии как фактора, способствующего достижению целевого артериального давления. Представлены причины ухудшения приверженности антигипертензивной терапии. Продемонстрировано, что фиксированная комбинация ирбесартана и гидрохлоротиазида характеризуется хорошими эффективностью и переносимостью.

**Ключевые слова:** приверженность, антигипертензивная терапия, целевое артериальное давление, ирбесартан, гидрохлоротиазид.

## Therapy adherence is one of the key determinants of the efficiency of antihypertensive therapy: the capacities of a combination of irbesartan and hydrochlorothiazide

V.V.Fomin

Department of Therapy and Occupational Diseases, IM.Sechenov First Moscow State Medical University

## Summary

The paper discusses the significance of antihypertensive therapy adherence as a factor contributing to the achievement of goal blood pressure. It shows reasons for worse adherence to antihypertensive therapy. The fixed combination of irbesartan and hydrochlorothiazide is demonstrated to have good efficacy and good tolerability.

**Key words:** adherence, antihypertensive therapy, goal blood pressure, irbesartan, hydro-chlorothiazide

## Сведения об авторах:

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, зам. дир. Научно-исследовательского центра, доц. каф. терапии и профболезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Несмотря на значительное число доступных антигипертензивных препаратов, эффективность которых, в том числе и с прогностической точки зрения, продемонстрирована в масштабных контролируемых исследованиях, контроль артериального давления (АД) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) удается констатировать не всегда: в популяционном регистре NHANES II (1976–1980 гг.) число таких пациентов не превышало 10%, в NHANES III (1991–1994 гг.) составило лишь 27,4% [1]. Исходя из данных анализа регистра NHANES III, ситуация существенно не улучшилась и в последние годы: получают антигипертензивную терапию 58,4% пациентов с эссенциальной АГ, но контроль АД отмечается только у 31,0%. Актуальность проблемы недостаточно эффективного лечения эссенциальной АГ, означающая, что у значительной части этих больных вероятность поражения органов-мишеней и осложнений, многие из которых могут оказаться фатальными, остается очень высокой, определяется и тем обстоятельством, что распространенность этого заболевания в общей популяции продолжает неуклонно увеличиваться [2].

Проведенное K.Wolf-Maier и соавт. (2004 г.) сопоставление частот снижения АД в разных странах до величин, обозначенных в качестве целевых в рекомендациях последнего пересмотра, свидетельствует о том, что этот показатель, составив 29% в США, снижается до 17% у жителей Канады и не превышает 10% в странах Западной Европы [3]. Так, в Португалии, где эссенциальную АГ выявляют более чем у 40% взрослого населения, только 46,1% из страдающих этим заболеванием знают о его наличии, 39% получают постоянную антигипертензивную терапию, и лишь у 10% она приводит к контролю АД [4]. В популяции пожилых больных эссенциальной АГ, проживающих в трех крупных городах Франции, АД превосходит 140/90 мм рт. ст. у 69% из тех, кто постоянно принимает антигипертензивные препараты [5]. В целом, несмотря на

то что число пациентов, у которых контроль АД достигается, в последнее десятилетие увеличилось в среднем на 10% [6], у подавляющего большинства лиц с эссенциальной АГ эффективность антигипертензивной терапии далека от идеальной. Данные, получаемые в эпидемиологических исследованиях, проводимых в нашей стране, свидетельствуют о том, что число больных, у которых удается достичь или по крайней мере приблизиться к целевым величинам АД, постепенно увеличивается [7], но пока ситуация, характеризующая качество лечения АГ, далека от идеальной.

Если АГ не уступает полнодозовой комбинации из трех антигипертензивных препаратов, включающей диуретик, ее считают резистентной [8]; у подобных пациентов бывает особенно оправданным целенаправленное обследование, направленное на выделение вторичных форм АГ, а также потенциально устранимых факторов, способствующих ее нарастанию (синдром обструктивного апноэ во время сна, метаболический синдром, прием, в том числе самостоятельный, лекарственных препаратов, обладающих гипертензивным действием) [9]. Вместе с тем одну из лидирующих позиций в структуре причин неконтролируемой, в том числе резистентной, АГ занимает снижение приверженности пациента антигипертензивной терапии. Не всегда это обстоятельство удается своевременно выявить, особенно если больной наблюдается только амбулаторно, но распознавание его всегда необходимо, поскольку альтернативой является повторная и, как правило, безуспешная смена разных классов антигипертензивных препаратов, госпитализации и дорогостоящее обследование, направленное на исключение вторичных форм АГ, и в итоге – существенное ухудшение прогноза больных. J.Garg и соавт. (2005 г.) констатировали отсутствие приверженности лечению как причину 16% случаев АГ, расцененной как резистентная [10]. Проанализировав базу данных, включавших 16 783 больных

эссенциальной АГ, L.Degli Esposti и соавт. (2002 г.) установили, что в течение 1-го года антигипертензивной терапии 64,9% пациентов прекратили принимать назначенные препараты, 8,2% самостоятельно изменили лечение и только 26,9% строго соблюдали рекомендации врачей [11]. Даже в специальных контролируемых исследованиях, проводимых с целью уточнения эффективности и безопасности антигипертензивных препаратов, участие в которых предполагает обязательную процедуру получения информированного согласия, а наблюдение за включенными больными является очень строгим, 9–37% участников не соблюдают приверженность лечению [12].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что снижение приверженности лечению всегда оказывает негативное влияние на долгосрочный прогноз больных. A.Sagunet и соавт. (2010 г.) продемонстрировали, что невыполнение рекомендаций врача по приему антигипертензивных препаратов, наряду с выраженным ожирением и некоторыми другими факторами (например, женский пол, наличие соматоформных расстройств и большое число используемых лекарственных средств), представляет собой одну из наиболее мощных детерминант гипертонического криза [13]. В свою очередь гипертонические кризы, даже неосложненные, значительно увеличивают вероятность неблагоприятных исходов АГ, а профилактика их, таким образом, становится самостоятельной задачей антигипертензивной терапии. Отечественное мультицентровое ретроспективное исследование ОСАДА включало амбулаторных и стационарных больных АГ, подразделенных на две группы [14]. У больных из 1-й группы ( $n=305$ ) АГ характеризовалась высокой (1 раз в неделю и более) частотой гипертонических кризов, у пациентов 2-й ( $n=558$ ) они встречались редко (не чаще 1 раза в месяц). Больные с частыми гипертоническими кризами отличались большим «стажем» АГ ( $13\pm 9$  лет и  $9\pm 7,8$  года соответственно,  $p<0,05$ ), и у них существенно реже удавалось достичь целевого АД (42 и 56% соответственно,  $p<0,05$ ). Частые неосложненные гипертонические кризы были сопряжены с достоверно большими частотой и относительным риском несмертельного мозгового инсульта/транзиторных ишемических атак, хронической сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка и признаков миокардиальной ишемии. Очевидно, что повышение приверженности антигипертензивной терапии позволяет рассчитывать на заметное снижение вероятности и частоты развития гипертонических кризов.

A.Dragomir и соавт. (2010 г.) проанализировали взаимосвязь приверженности антигипертензивной терапии с течением АГ у 59 647 пациентов – жителей Канады [15]. У больных со сниженной приверженностью антигипертензивной терапии достоверно увеличивалась вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных заболеваний, а также хронической сердечной недостаточности уже в течение первых 3 лет наблюдения. За счет этих осложнений стоимость ведения каждого подобного пациента увеличивалась на 43,7%. Закономерно, что у пациентов с высокой приверженностью антигипертензивной терапии вероятность достижения контроля АД возрастает почти в 1,5 раза [16].

Приверженность антигипертензивной терапии не всегда удается достоверно оценить. Предложен ряд специальных опросников, валидность которых окончательно не установлена, а адаптация их для российской популяции больных эссенциальной АГ по понятным причинам может быть связана со значительными трудностями. Известно, что у больных, приверженных лечению, величины систолического и диастолического АД оказываются достоверно ниже, чем у тех, кто не полностью придерживается указаний врача или не следует им. В качестве косвенного маркера недостаточной приверженности предписанному режиму терапии рассматривают и ситуацию, когда больной АГ продолжает курить. Данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что женщины зна-

чительно строже соблюдают рекомендации врача, чем мужчины, а группа больных со сниженной приверженностью лечению состоит преимущественно из молодых людей, у которых подъем АД не сопровождается неприятными ощущениями. В связи с этим их сложнее убедить в том, что высокие величины АД представляют для них серьезную опасность [17].

Несмотря на то что пациенты молодого возраста могут оказаться наименее дисциплинированными с точки зрения соблюдения врачебных предписаний, одной из самых трудных в отношении достижения приверженности антигипертензивной терапии является группа пожилых больных эссенциальной АГ. Вероятность самостоятельной отмены препаратов или существенного изменения режима терапии, приводящего к снижению или утрате ее эффективности, у этой категории пациентов не менее чем в 2 раза выше, чем в группе лиц моложе 60 лет. Приверженность лечению минимальна у пожилых, проживающих отдельно [18]. Среди причин снижения приверженности антигипертензивной терапии у пожилых больных называют когнитивные расстройства, а также плохую переносимость лечения, в том числе нередко отмечаемые ими усугубление нарушений памяти, явления ортостатизма при избыточном и/или очень резком снижении АД. Тем не менее у всех пожилых пациентов, страдающих эссенциальной АГ, необходимо настойчиво стремиться к нормализации АД, хотя добиваться его следует постепенно, медленно подбирая дозу препаратов с целью предупреждения опасных эпизодов АГ. Несмотря на многократно продемонстрированную пользу от активной антигипертензивной терапии, свойственная преимущественно пожилым изолированная систолическая АГ составляет до 75% от всех случаев неконтролируемой АГ [19].

Больные эссенциальной АГ, страдающие ее осложнениями (ИБС и/или хронической сердечной недостаточностью) к моменту начала антигипертензивной терапии, как правило, оказываются более приверженными ей [20]. Чаще отказываются от лечения больные, которым назначены коротко действующие препараты, которые они вынуждены принимать очень часто, или очень много лекарственных препаратов одновременно [21]. Наиболее удобными для пациента являются пролонгированные препараты, рассчитанные на однократный прием [22]. Перевод пациента с двукратного на однократный прием антигипертензивных препаратов позволяет увеличить приверженность лечению не менее чем на 10% [23]. Очевидна обоснованность фиксированных комбинаций представителей разных групп антигипертензивных препаратов, тем более, что подавляющее большинство больных с систолическим АД, равным или превышающим 160 мм рт. ст., с самого начала нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии [24]. Способные в большей мере снижать повышенное АД фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, как правило, значительно лучше переносятся больными [25].

Приверженность антигипертензивной терапии в значительной степени зависит от того, насколько пациент адекватно информирован о ее цели, тем более что многие больные вынуждены начинать принимать соответствующие препараты еще при отсутствии каких-либо жалоб. Активное нежелание получать представление о своем заболевании и рисках, с ним связанных, – причина отказа от использования антигипертензивных препаратов у 31% больных, еще 24,7% не способны изменить свой образ жизни [26]. Способность адекватно оценить опасность, сопряженную с нелеченой АГ, определяет то обстоятельство, что приверженность антигипертензивной терапии максимальна у лиц с высшим образованием [27].

Хорошо известно, что приверженность лечению может быть в значительной степени лимитирована нежелательными явлениями, ухудшающими переносимость антигипертензивных препаратов и нередко обуславливающими отказ от их приема пациентом даже тогда, когда врачу

удалось убедить его в их пользе. Идеального по переносимости антигипертензивного препарата в настоящее время, по-видимому, не существует. Вместе с тем, исходя из результатов анализа базы данных Veteran's Affairs (VA) Healthcare System, приверженность лечению наиболее велика при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [28]. Самое частое нежелательное явление, свойственное последним и нередко обуславливающее самостоятельное прекращение их приема, – сухой кашель [29]. Механизм развития сухого кашля объясняют сродством ИАПФ к нейтральной эндопептидазе – ферменту, разрушающему брадикинин. У больных, постоянно получающих ИАПФ, длительная блокада нейтральной эндопептидазы приводит к накоплению брадикинина, провоцирующего эпизоды сухого кашля. БРА, не вмешиваясь в активность нейтральной эндопептидазы и, таким образом, не пролонгируя эффекты брадикинина, переносятся заметно лучше, чем ИАПФ. В настоящее время БРА могут с уверенностью претендовать на роль эталонных с точки зрения переносимости, назначение их в начале антигипертензивной терапии, как правило, обеспечивает хорошую приверженность лечению, во многом гарантируя эффективность контроля АД [30, 31].

Не вызывает сомнений, что с помощью представителя только одного класса антигипертензивных препаратов добиться целевого АД у подавляющего большинства пациентов, страдающих АГ, не удается. В этом отношении в настоящее время приоритет принадлежит полноразмерным фиксированным комбинациям [32]: с точки зрения эффективности по влиянию на долгосрочный прогноз и переносимость лидирующие позиции во многом принадлежат сочетанию БРА, в частности ирбесартана с гидрохлоротиазидом (ГХТ). Более 10 лет назад было продемонстрировано, что применение комбинации ирбесартана с ГХТ позволяет добиться нормализации АД более чем у 75% пациентов, страдающих АГ, при этом большинство нежелательных явлений, возникающих на фоне данного режима лечения, с используемыми препаратами непосредственно не связано [33]. Специально проведенные клинические исследования продемонстрировали, что комбинация ирбесартана с ГХТ заметно превосходит по эффективности монотерапию ГХТ [34].

Комбинация ирбесартана с ГХТ с успехом применяется при трудной контролируемой АГ. Продемонстрировано, что у пациентов, ранее не получавших антигипертензивной терапии, как и у тех, кто принимал только ирбесартан, фиксированная комбинация этого БРА с ГХТ, особенно в максимальной дозе, позволяет добиться достоверно больших снижения АД и увеличения частоты достижения его целевых величин [35]. J. Neutel и соавт. (2009 г.) показали, что уже к концу 5-й недели лечения комбинацией ирбесартана с ГХТ при тяжелой АГ (диастолическое АД > 110 мм рт. ст., средние величины АД 172/113 мм рт. ст.) у 47% пациентов удается достичь снижения диастолического АД более 90 мм рт. ст. (в группе получавших только ирбесартан – у 33%;  $p=0,0005$ ) [36]. Общая частота нежелательных явлений в двух группах пациентов достоверно не отличалась. Вместе с тем при анализе числа нежелательных явлений, непосредственно связанных с приемом препаратов, оказалось, что они меньше у тех, кто получал комбинацию ирбесартана с ГХТ. Комбинация ирбесартана с ГХТ сохраняет свою эффективность также и у пациентов с ожирением и сахарным диабетом типа 2 [37]. Сочетание ирбесартана, обладающего сродством к тканевым рецепторам PPAR и, таким образом, способного уменьшать выраженность многих обменных нарушений [38, 39] и ГХТ, не увеличивает (и даже способно уменьшать) выраженность соответствующих составляющих метаболического синдрома [40].

Высокая эффективность комбинации ирбесартана с ГХТ подтверждена в исследовании INCLUSIVE [41], вклю-

чавшем более 1000 пациентов, не отвечавших на монотерапию антигипертензивными препаратами первого ряда: значительная часть их исходно получала ИАПФ или БРА. Сахарным диабетом 2 типа страдали 30% включенных в исследование INCLUSIVE больных, у 46% был отмечен метаболический синдром, средние величины АД составляли  $154,0 \pm 10,3/91,3 \pm 8,8$  мм рт. ст. После «отмывочного» периода больным назначали ГХТ (12,5 мг/сут), к которому в дальнейшем присоединяли ирбесартан в дозе 150 мг/сут; после 8 нед лечения дозу обоих препаратов удваивали. Достигнутое с помощью комбинации ирбесартана с ГХТ среднее снижение систолического АД составило  $21,5 \pm 14,3$  мм рт. ст., диастолического АД –  $10,4/8,7$  мм рт. ст. (для обоих показателей  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем). Полнодозовая комбинация ирбесартана с ГХТ позволила достичь целевых величин систолического АД у 77% больных, диастолического АД – у 83%; 69% пациентов к завершению исследования продемонстрировали целевые величины как систолического, так и диастолического АД.

В исследовании INCLUSIVE специально проанализирована эффективность комбинации ирбесартана и ГХТ у больных изолированной систолической АГ [42]. Сопоставление пациентов с изолированной систолической АГ ( $n=443$ ) с больными с систолодиастолической АГ ( $n=736$ ) показало, что степень снижения систолического и диастолического АД, а также частота достижения контроля (менее 130 мм рт. ст.) над систолическим АД у них близки и не имеют статистически достоверных отличий. Контроль систолического АД в группе больных с изолированной систолической АГ оказался заметно хуже у лиц, страдавших сахарным диабетом (47% против 87% у не страдавших сахарным диабетом типа 2). На эффективность комбинации ирбесартана с ГХТ с точки зрения ее влияния на АД и достижения контроля над систолическим АД не были значимыми возраст (в том числе принадлежность к группе старше 65 лет), пол, раса и наличие метаболического синдрома. Таким образом, исходя из результатов исследования INCLUSIVE, высокая частота достижения контроля над систолическим АД и хорошая переносимость обосновывают роль комбинации ирбесартана с ГХТ как средства первого ряда для лечения изолированной систолической АГ, не уступающей монотерапии, в том числе у пожилых больных и лиц, имеющих метаболический синдром.

Исследование INCLUSIVE продемонстрировало очень хорошую переносимость комбинации ирбесартана с ГХТ, в том числе и представителей тех групп пациентов, которые всегда отличаются большей частотой нежелательных явлений, например, у пожилых, страдающих изолированной систолической АГ [42]. Самыми частыми нежелательными явлениями, отмеченными у них и сопряженными с лечением, оказались головокружение (не более 3%) и инфекции верхних дыхательных путей (менее 2%). Очевидно, что они не были напрямую связаны с приемом ГХТ и ирбесартана и не были «запрограммированы» в механизме действия этих препаратов.

Источником аргументов в пользу того, что комбинация ирбесартана с ГХТ может иметь преимущества с точки зрения не только эффективности, но и максимальной приверженности лечению, являются продолжающиеся клинические исследования. R.Schmieder и соавт. (2009 г.) оценили эффективность фиксированной комбинации ирбесартана и ГХТ у 8123 амбулаторных больных АГ [43]. При назначении данной комбинации антигипертензивных препаратов АД снизилось в среднем на  $28 \pm 15/14 \pm 10$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Степень снижения систолического АД становилась заметнее по мере увеличения его исходной величины: эти данные четко свидетельствуют в пользу целесообразности назначения фиксированной комбинации ирбесартана и ГХТ при АГ очень высокого риска, к категории которой относится, в частности, изолированная систолическая АГ. Возраст, ожирение, сахарный диабет и

поражение почек существенно не влияли на эффективность данной комбинации антигипертензивных препаратов. Приверженность лечению превысила 98%, частота нежелательных явлений была крайне низкой (0,66%). Таким образом, можно утверждать, что фиксированная комбинация ирбесартана с ГХТ в максимальных дозах хорошо переносится пациентами.

Повышение эффективности антигипертензивной терапии – одна из наиболее актуальных задач, стоящих перед клиницистами. Успех ее решения во многом зависит от повышения приверженности антигипертензивной терапии. Часть факторов, снижающих ее, трудно устранить. В связи с этим особое значение приобретает выбор комбинации препаратов, отличающейся высокой эффективностью, отсутствием негативного влияния на метаболические параметры и при этом хорошо переносящейся пациентами. С этой точки зрения особые преимущества приобретают фиксированные полнодозовые комбинации БРА с ГХТ, в том числе фиксированная комбинация ирбесартана с ГХТ.

#### Литература

1. Frohlich ED. The necessity for recognition and treatment of patients with «mild» hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1369–77.
2. Hajjar J, Koicben TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10–7.
4. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens* 2005; 23: 1661–6.
5. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006; 24: 51–8.
6. Borgbi C, Dormi A, D'Addato S et al. Trends in blood pressure control and antihypertensive treatment in clinical practice: the Brisighella Heart Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1707–16.
7. Шальнова СА, Баланова ЮА, Константинов ВВ. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 4: 45–50.
8. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7 (6, Прил. 2).
9. Чазова ИЕ, Фокин ВВ. Резистентная артериальная гипертензия. *Тер. арх.* 2008; 6: 72–9.
10. Garg JP, Elliott WJ, Folker A et al. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
11. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002; 24: 1347–57.
12. Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 1849–55.
13. Saguner AM, Dur S, Perrig M et al. Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens* 2010; 23 (7): 775–80.
14. Колос ИП, Чазова ИЕ., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с частыми гипертоническими кризами. *Тер. арх.* 2009; 81 (9): 9–12.
15. Dragomir A, Cote R, Roy L et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010; 48 (5): 418–25.
16. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006; 12 (3): 239–45.
17. Fodor GJ, Kotrec M, Bacskai K et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central-European study. *J Hypertens* 2005; 23: 1261–6.
18. Roth A, Kalter-Leibovici O, Kerbis Y et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in men with diabetes, hypertension, or both diseases: a community survey among 1,412 Israeli men. *Clin Cardiol* 2003; 26: 25–30.
19. Aranda P, Ruilope LM, Calvo C et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 139–45.
20. Wannemacher AJ, Schepers GP, Townsend KA. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 986–91.

21. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 561–6.
22. Alam MG, Barri YM. Systolic blood pressure is the main etiology for poorly controlled hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 140–3.
23. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52.
24. Schroeder K, Fabey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722–32.
25. Schroeder K, Fabey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD004804.
26. Iskedjian M, Einerson TR, MacKeigan LD et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24: 302–16.
27. Schoberberger R, Janda M, Pescosta W, Sonneck G. The COMpliance Praxis Survey (COMPASS): a multidimensional instrument to monitor compliance for patients on antihypertensive medication. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 779–87.
28. Wammemacher AJ, Schepers GP, Townsend KA. Antihypertensive medication compliance in a Veterans Affairs Healthcare System. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 986–91.
29. Visser LE, Stricker BH, van der Velden J et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated cough: a population-based case-control study. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 851–7.
30. Chapman RH, Petrilla AA, Benner JS et al. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008; 25 (10): 885–92.
31. Sung SK, Lee SG, Lee KS et al. First-year treatment adherence among outpatients initiating antihypertensive medication in Korea: results of a retrospective claims review. *Clin Ther* 2009; 31 (6): 1309–20.
32. Чазова ИЕ., Ратова ЛГ. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Сердце* 2005; 4 (3): 120–6.
33. Raskin P, Guthrie R, Flack J et al. The long-term antihypertensive activity and tolerability of irbesartan with hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (10): 683–7.
34. Rosenstock J, Rossi L, Lin CS et al. The effects of irbesartan added to hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients non-responsive to hydrochlorothiazide alone. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23 (6): 433–40.
35. Neutel JM, Franklin SS, Oparil S et al. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ combination therapy as initial treatment for rapid control of severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (12): 850–7.
36. Neutel JM, Franklin SS, Bbaumik A et al. Safety and tolerability of fixed-dose irbesartan/hydrochlorothiazide for rapid control of severe hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31 (7): 572–84.
37. Lewin AJ, Weir MR. Antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients stratified by body mass index and type 2 diabetes mellitus status: a post hoc subgroup analysis of the Irbesartan/HCTZ Blood Pressure Reductions in Diverse Patient Populations trial. *Clin Ther* 2008; 30 (12): 2354–65.
38. Ernsterberger P, Koletsky RJ. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR-gamma agonist actions or a class effect? *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7 (2): 140–5.
39. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Cons Med* 2006; 8 (11): 25–30.
40. Sowers JR, Neutel JM, Saunders E et al. Antihypertensive efficacy of Irbesartan/HCTZ in men and women with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; 8 (7): 470–80.
41. Neutel JM, Saunders E, Bakris GL et al. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7 (10): 578–6.
42. Chrysant SG, Neutel JM, Ferdinand KC. INCLUSIVE investigators. Irbesartan/hydrochlorothiazide for the treatment of isolated systolic hypertension: a subgroup analysis of the INCLUSIVE trial. *J Natl Med Assoc* 2009; 101 (4): 300–7.
43. Schmieder RE, Schwertfeger M, Bramlage P. Significance of initial blood pressure and comorbidity for the efficacy of a fixed combination of an angiotensin receptor blocker and hydrochlorothiazide in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 991–1000.