

Комбинированная антигипертензивная терапия — современный взгляд на проблему

Е.В. Шляхто, А.О. Конради

Научно-исследовательский институт кардиологии им. В.А. Алмазова МЗ и СР России.
Санкт-Петербург, Россия

Combined antihypertensive therapy — modern view on the problem

E.V. Shlyakhto, A.O. Conrady

V.A. Almazov Cardiology Research Institute, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. St. Petersburg, Russia

Статья посвящена современным взглядам на комбинированную антигипертензивную терапию. Обсуждается необходимость комбинированной терапии, наиболее рациональные лекарственные сочетания и преимущества фиксированных комбинаций. Приведены данные о роли комбинированной терапии в повышении приверженности лечению.

Ключевые слова: Артериальная гипертония, антигипертензивное лечение, лекарственные комбинации.

The article describes modern views on combined antihypertensive therapy. Need for combined treatment, most rational drug combinations, and benefits of fixed dose combinations are discussed. Data on combined therapy role in improving patients' compliance is given.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive treatment, drug combination.

Комбинированная антигипертензивная терапия не является новым подходом к лечению больных артериальной гипертензией (АГ). Возможности успешного сочетанного применения различных групп препаратов обсуждались, начиная с эпохи создания самих антигипертензивных средств. В первой версии Американских рекомендаций по лечению повышенного артериального давления (АД) (JNC 1) в 1977 году [1] были сформулированы принципы ступенчатого подхода к назначению антигипертензивной терапии, основанного на комбинации нескольких лекарственных средств. В течение минимум двух последующих десятилетий основным предметом дискуссий в литературе являлись преимущества и недостатки различных классов лекарственных препаратов в отношении антигипертензивного эффекта и в плане влияния на частоту наступления конечных точек: смерть, инсульты, инфарк-

ты миокарда и др. В конце 90-х годов, особенно после опубликования результатов исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [2], внимание исследователей было привлечено к необходимости комбинированной терапии, что в последующем нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению АГ 1999 и 2003 годов [3,4]. Наиболее принципиальным нововведением последних лет стала декларация о целесообразности назначения комбинированной терапии на первом этапе лечения у некоторых категорий больных, что повлекло за собой ренессанс препаратов, представляющих собой фиксированные лекарственные комбинации. В этом аспекте относительно новым стало использование в клинической практике низкодозовых комбинаций, позволяющих повысить приверженность лечению, а также его эффективность и переносимость. Благодаря

© Коллектив авторов, 2004

e-mail: E.Shlyakhto@spmu.rssi.ru

Тел.: (812) 244-29-45, 234-34-24

этим обстоятельствам комбинированная терапия стала сегодня одним из основных направлений развития исследований в области АГ. Длительное увлечение ближайшими и отдаленными эффектами монотерапии отдельными классами препаратов привело к тому, что влияние различных комбинаций лекарственных средств на жесткие и суррогатные точки в лечении АГ изучено недостаточно.

Необходимость комбинированной терапии

Известно, что существует огромная пропасть между рекомендациями по лечению АГ и реальным состоянием проблемы в клинической практике [5]. В США эффективное лечение еще недавно получал лишь каждый 4 больной [6], что было достигнуто путем внедрения государственных программ, направленных на улучшение контроля артериального давления (АД), тогда как в ряде даже экономически развитых стран доля больных с целевыми значениями АД крайне мала (6% в Великобритании) [7]. Аналогичные данные имеются в отношении населения России, где эффективное лечение АГ получают только 5,7% мужчин и 17,5% женщин [8]. По мнению ряда авторов, одной из причин столь неудовлетворительного контроля АД является недооценка роли комбинированной терапии [9]. По данным обсуждаемого выше эпидемиологического исследования [7], выполненного в Великобритании, более 60% больных АГ получали монотерапию, чем можно объяснить столь низкую эффективность лечения, не исключая других причин, прежде всего связанных с плохой приверженностью лечению.

Результаты эпидемиологических исследований и многочисленных клинических испытаний предоставляют все больше доказательств необходимости снижения АД, делая целевые значения АД все более строгими [4,10]. Результаты крупномасштабных исследований последних лет в области АГ все более убеждают в необходимости двух-, трех- и более компонентной терапии для достижения желаемых значений АД в масштабе популяции (таблица 1). Поэтому можно интерпретировать результаты таких исследований не как сравнение эффективности терапии различными классами препаратов, а как исследование комбинированной терапии с включением в ее состав тех или иных групп препаратов. В целом, доля

больных, получающих комбинированную терапию, в клинических исследованиях колеблется от 50% до 90%.

Наиболее наглядный результат, свидетельствующий о широкой необходимости комбинированной терапии, был получен в исследовании НОТ, в котором в зависимости от целевого диастолического АД (ДАД) (90, 85 и 80 мм рт.ст.) доля больных на монотерапии составляла 37%, 32% и 26% соответственно [2]. Рисунок 1 иллюстрирует проблему еще более наглядно и демонстрирует количество антигипертензивных препаратов, необходимое для достижения целевого уровня АД.

В настоящее время становится очевидным, что эффективность монотерапии препаратами всех основных классов невысока и сопоставима. Специально проведенные исследования в этой области [12] показали, что эффект монотерапии через год лечения даже при почти идеальной приверженности не превышает 50-60%, при эффекте плацебо – почти 30%. Сегодня можно констатировать, что даже двухкомпонентная терапия редко бывает достаточной. При этом следует учитывать то, что приверженность к медикаментозной терапии и соблюдению рекомендаций по изменению образа жизни у больных, участвующих в клинических исследованиях, заведомо лучше, чем в реальной клинической практике [11], что делает необходимым рекомендовать комбинированную терапию еще большему числу больных с целью получения адекватного контроля АД в популяционном масштабе.

Преимущества комбинированной терапии.

Причин недостаточной эффективности монотерапии множество. Среди них не только низкая антигипертензивная активность препаратов, но и постепенная активация контррегуляторных механизмов, несоблюдение мер по изменению образа жизни, особенно перегрузка жидкостью и повышенное потребление поваренной соли.

Неэффективность или недостаточная эффективность монотерапии одним из классов антигипертензивных препаратов неизменно ставит перед врачом проблему выбора дальнейшей тактики. Принципиально возможны три подхода – увеличение дозы, замена препарата и переход на комбинированную терапию. Нарастивание дозы препарата, как правило, бесперспективно и приводит к появлению или усугублению побочных эффектов (рисунки 2 и 3). При

Таблица 1

Доля больных АГ, получавших комбинированную терапию в некоторых исследованиях

Исследование	Доля больных на комбинированной терапии
SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)	45%
MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study)	48,5%
MRCII (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults)	51%
STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension)	66%
НОТ в зависимости от целевого АД	
90	65%
85	68%
80	74%
COOPE RATE (Combination Treatment of Angiotensin-II receptor Blocker and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibit in Non-Diabetic Renal Disease)	93%
IPPPSH (International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension)	70%
ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)	62%

этом, безусловно, следует убедиться, что используемый препарат был назначен в адекватной терапевтической дозе. Что касается смены препарата, то у такого подхода по-прежнему есть активные сторонники. Исследования Brunner НМ, et al. 1990 [13] продемонстрировали, что последовательная смена классов лекарственных препаратов с титрованием дозы позволяет повысить эффективность монотерапии до 60% и более. Возможно, это объясняется существованием доминирующих патогенетических механизмов становления и поддержания АГ у конкретных пациентов, с чем связана индивидуальная чувствительность к препаратам. Сторонники такой концепции настаивают, что столь тщательно подобранное лечение является более патогенетически обоснованным и позволяет минимизировать количество ис-

пользуемых препаратов, улучшить приверженность лечению, избежать полипрагмазии. Однако в реальности такой подход может потребовать 4-5 смен терапии, каждая из которых может осложниться развитием побочных эффектов, способствовать истощению терпения пациента и уменьшению его веры в успех лечения, приводя к ухудшению приверженности лечению; если же весь спектр препаратов окажется неэффективным, проводимые мероприятия закончатся полным разочарованием врача и пациента; нельзя не учитывать социально-экономические проблемы, возникающие при столь длительном подборе терапии. По этим причинам широкое использование такого подхода сегодня признано нецелесообразным [4], но не исключает его частичного применения у отдельных больных, что и происходит на практике.

Использование комбинированной терапии на ранних этапах лечения, напротив, обеспечивает достаточно быстрый необходимый эффект, уменьшает вероятность осложнений терапии и укрепляет веру больного в успех, способствуя росту приверженности лечению.

Современные показания к назначению комбинированной терапии. В настоящее время признанными показаниями исходно к началу комбинированной терапии являются, с одной стороны, относительно высокое стартовое АД (II и III степени АГ), а с другой стороны, более

UKPDS (<150/85)	2,7
ABCD (<75 ДАД)	2,8
MDRD (<92 АДср)	3,6
НОТ (<80 ДАД)	3,3
AASK (<92 АДср)	3,7

Примечание: ДАД – диастолическое АД; АДср – среднее АД.

Рис. 1 Количество препаратов, необходимое для достижения целевого уровня АД у больных сахарным диабетом и/или с патологией почек.

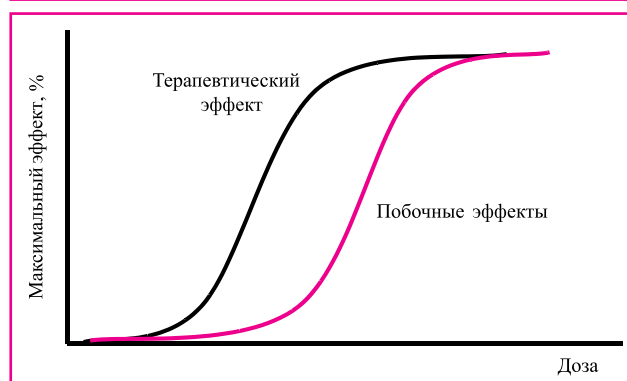


Рис. 2 Кривая дозозависимого ответа АД и побочных эффектов антигипертензивных препаратов.

низкий целевой уровень АД при сахарном диабете (СД), поражении почек с протеинурией и/или хронической почечной недостаточности (ХПН). Высокая степень риска также может служить основанием для раннего назначения комбинированной терапии. Наконец, комбинированное лечение применяется во всех случаях неэффективности монотерапии. При этом все существующие рекомендации склоняются к обязательному включению в состав двух и более компонентной терапии диуретиков [10]. Рекомендации 2003 г [10] позволяют назначать низкодозовые комбинации на первом этапе лечения даже у больных с I степенью АГ и низким риском.

Рациональные комбинации антигипертензивных средств. Комбинированная терапия базируется на нескольких принципиальных положениях для формирования рациональных сочетаний препаратов. К этим теоретическим предпосылкам для комбинированного лечения следует отнести:

- ✓ увеличение антигипертензивной активности (аддитивный или синергический эффект);
- ✓ уменьшение вероятности побочных эффектов, особенно при низкодозовых комбинациях с взаимоустраняющим эффектом;
- ✓ увеличение приверженности лечению;
- ✓ пролонгирование эффекта;
- ✓ потенциальное улучшение органопротективных свойств;
- ✓ оптимизация соотношения эффективность/стоимость.

Увеличение антигипертензивной активности достигается, как правило, через воздействие на различные звенья патогенеза повышения АД. В этом принципе реализуется патофизиологический смысл применения ком-

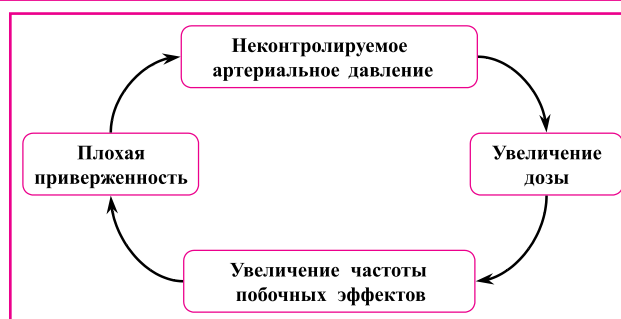


Рис. 3 Потенциальные последствия титрования дозы при монотерапии.

бинированной терапии. Поскольку АГ имеет много патогенетических механизмов развития, то применение препаратов с различным механизмом действия позволяет вмешиваться в несколько (более чем в один) из данных механизмов. Соответственно, одно из основных требований к сочетанию препаратов состоит в том, что механизм их влияния должен быть отличным и одновременно взаимодополняющим. Такой наглядный аддитивный антигипертензивный эффект лучше всего может быть проиллюстрирован на примере комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагониста рецептора к ангиотензину II (АРА) и тиазидового диуретика. Монотерапия иАПФ, так или иначе приводит к активации компенсаторных механизмов, направленных на повышение АД, что может вызвать ускользание эффекта; к ним, прежде всего, следует отнести задержку жидкости в организме. Длительная терапия тиазидовыми диуретиками сопровождается компенсаторной активацией симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) (рисунок 4). Сочетание препаратов этих классов является одним из самых рациональных, т.к. обеспечивает не простое суммирование антигипертензивного эффекта, а его аддитивное усиление [14]. Это обстоятельство привело к столь широкому распространению сегодня фиксированных лекарственных форм с включением иАПФ или АРА и диуретика. Это особенно актуально в свете расширения показаний к терапии тиазидовыми диуретиками [10].

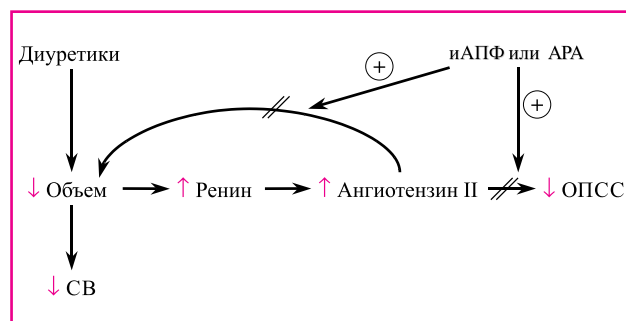
Обсуждаемая лекарственная комбинация является классическим примером нивелирования негативных побочных эффектов лечения при сочетанном назначении. Применение иАПФ уменьшают риск гипокалиемии, которая является осложнением длительной тера-

пии диуретиками, а также неблагоприятных метаболических эффектов тиазидов — гиперурикемии, гипергликемического действия и отрицательных сдвигов в липидном обмене. Напротив, тиазидовые диуретики позволяют избежать риска гиперкалиемии, которая возможна при длительном лечении иАПФ. Реальная эффективность подобной комбинации чрезвычайно высока. Мета-анализ 17 исследований по комбинированной терапии иАПФ и диуретиками показал, что их антигипертензивная эффективность составляет 97% от теоретически рассчитанной [15].

Что касается целесообразности комбинаций, то не всегда воздействие на один и тот же механизм АГ является нерациональным. Например, сегодня появляется все больше данных о перспективности сочетанного использования иАПФ и АРА [25]. Это связано со следующими предпосылками:

- ✓ уровень АП при длительной терапии иАПФ постепенно возвращается к исходному (ускользание эффекта) за счет увеличения продукции ренина, ангиотензина I и альтернативных путей образования АП;
- ✓ блокада рецепторов является более успешной с точки зрения блокирования эффектов АП, но
- ✓ иАПФ обеспечивают антигипертензивный эффект за счет увеличения концентрации брадикинина, что невозможно при изолированном применении АРА.

В целом сегодня можно обсуждать преимущества или недостатки тех или иных комбинаций в большей степени с теоретических позиций, поскольку эффекты различных комбинаций и тем более различных доз в больших исследованиях еще не оценены. Комбинация иАПФ с диуретиками является наиболее изу-



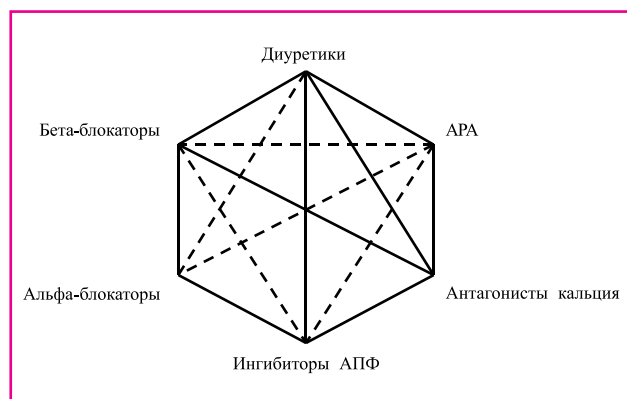
Примечание: СВ — сердечный выброс; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

Рис. 4 Диуретики и иАПФ

ченной в практическом аспекте, что позволяет рекомендовать ее для максимально широкого использования. Результаты мета-анализа 50 рандомизированных исследований [16] свидетельствуют о том, что аддитивный эффект потенциально наблюдается в шести из десяти возможных лекарственных комбинаций. Только одно исследование было посвящено сочетанному назначению иАПФ и бета-адреноблокаторов, его результаты были спорными, а исследования по комбинированной терапии АРА с другими препаратами кроме тиазидов не проводились. Несмотря на то, что аддитивность антигипертензивного эффекта при комбинации более чем двух препаратов не изучалась, авторы мета-анализа полагают, что положительный эффект при последовательных комбинациях свидетельствует, что и большее число препаратов с различным механизмом действия может обеспечить искомым аддитивный эффект [16].

Рациональные комбинации лекарственных средств, рекомендуемые для практики согласно Европейским рекомендациям 2003 года [4] приведены на рисунке 5. Следует отметить, что чрезвычайно перспективным является использование в комбинированной терапии препаратов с центральным механизмом действия: α_2 -агонистов и модуляторов имидазолиновых рецепторов [4].

Органопротективные свойства комбинированной терапии. Рациональная комбинированная терапия предполагает выполнение еще одного важного условия: протективное действие в отношении органов-мишеней должно быть более выражено, чем при монотерапии. Это подразумевает: уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), снижение протеинурии, коррекцию дисфункции эндотелия (ДЭ). В настоящее время органопротективные свойства комбинированной терапии изучены значительно меньше, чем монотерапии различными классами антигипертензивных средств. Однако большая эффективность комбинированной терапии в данном аспекте, по крайней мере теоретически, может быть основана на более выраженном антигипертензивном эффекте и воздействии на несколько факторов, обладающих повреждающим действием на органы-мишени. Известно, что такие патологические состояния как ГЛЖ, утолщение стенки сонных артерий, микроальбуминурия (МАУ), ДЭ и др.



Примечание: наиболее рациональные комбинации указаны сплошной чертой.

Рис. 5 Возможные комбинации антигипертензивных препаратов.

являются самостоятельными факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. Эти органые поражения имеют множество детерминант, среди которых помимо АГ больше значение придается активации нейрогуморальных систем, прежде всего САС и РААС, а также активации внутриклеточного кальция и окислительных процессов [17]. Это создает предпосылки для эффективной защиты этих «суррогатных» точек при комбинированной терапии. Примером таких позитивных взаимодействий может служить сочетанная терапия иАПФ и антагонистами кальция (АК), которые воздействуют на разные звенья патогенеза ГЛЖ – РААС и кальциевую перегрузку клетки, а также могут улучшить функцию эндотелия различными механизмами: увеличение продукции брадикинина для иАПФ и уменьшение деградации оксида азота (NO) за счет антиоксидантного действия АК.

Данные мета-анализа [18] показали, что при длительной терапии снижение степени ГЛЖ достигается при назначении иАПФ за счет уменьшения толщины стенок ЛЖ, а при использовании диуретиков – преимущественно за счет сокращения объема полости ЛЖ. Сочетание иАПФ и диуретиков, соответственно, обеспечивает двойной механизм снижения нагрузки на миокард и в большей степени способствует уменьшению массы миокарда (ММ). Это было подтверждено в проведенных авторами исследованиях по оценке влияния эналаприла и его сочетания с гидрохлортиазидом (Ренитек® и Ко-ренитек®, Мерк, Шарп и Доум Идеа, Инк., Швейцария) на ГЛЖ у больных гипертонической болезнью (ГБ), в которых

было показано, что уменьшение индекса ММ в группе больных, в течение 6 месяцев получавших комбинированную терапию, было более существенным, чем на фоне монотерапии эналаприлом [19], что, возможно, свидетельствует о двойном механизме действия на ремоделирование сердца. В настоящее время получены аналогичные данные в отношении МАУ на фоне 16 недель терапии Ко-ренитеком® [20]. При этом уменьшение МАУ происходило на фоне соответствующей нормализации АД и было более выражено, чем в аналогичных исследованиях с применением монотерапии эналаприлом [21].

Фиксированные лекарственные комбинации.

Одно из наиболее перспективных направлений современной комбинированной терапии – использование фиксированных комбинаций. Такой подход основан на целом ряде преимуществ, среди которых наиболее важным является потенциальное улучшение приверженности лечению. Известно, что следование назначенному лечению напрямую зависит от количества принимаемых препаратов [10,22]. Следовательно, использование фиксированных комбинированных лекарственных форм создает условия для роста приверженности лечению и сокращает возможность отклонений от режима приема и соблюдения дозировок. Это имеет особое значение для пожилых пациентов, которые характеризуются исходно худшим отношением к лечению, а также необходимостью применения большого количества препаратов по другим показаниям. Использование фиксированных комбинаций может улучшить комплаентность больных не только в отношении антигипертензивной терапии, но и в отношении сопутствующей терапии за счет уменьшения полипрагмазии. В пользу фиксированных комбинаций свидетельствуют данные фармакоэкономики, т.к. в большинстве стран, в т.ч. России, стоимость фиксированной комбинации лекарств ниже, чем стоимость препаратов, приобретаемых отдельно. Реальные преимущества такие лекарственные формы предоставляют фармацевту и врачу, поскольку обеспечивают экономию времени на оформление рецептов, отпуск лекарственных средств, точность выполнения назначений.

Однако использование фиксированных комбинаций лекарственных средств не лишено определенных недостатков. Это касается ме-

нее гибкого режима дозирования и сложности интерпретации побочных эффектов, дифференцировать происхождение которых бывает трудно. Нельзя не отметить, что при раздельном назначении препаратов существует меньший риск приема лекарства при наличии к нему противопоказаний, поскольку врач выписывает каждое лекарственное средство последовательно. Наконец, в данной ситуации пациент лучше понимает состав получаемой терапии, и это облегчает в ряде случаев подбор лечения; анализ побочных эффектов дает возможность для хронотерапии: изменение режима дозирования в течение суток в соответствии с индивидуальным биологическим ритмом АД. Во многом возникающие проблемы могут быть преодолены путем создания делимых лекарственных форм, в т.ч. для комбинированных препаратов, к которым, например, относится Ко-ренитек®. Это обеспечивает возможность титрования дозы и, в случае необходимости, изменения кратности приема.

Одним из направлений развития фиксированных комбинаций стали низкодозовые сочетания, которые обладают рядом преимуществ рациональных сочетаний и могут выступать альтернативой монотерапии на начальных этапах лечения АГ [4].

Таким образом, вся история исследований в области повышенного АД и его лечения в настоящее время выработала положение о необходимости широкого использования комбинированной терапии для эффективного лечения АГ. Это положение стало одним из основных выводов исследования ALLHAT, самого широкомасштабного в истории изучения АГ, которое первоначально ставило своей целью сравнение отдельных классов препаратов [23]. Сегодня эра сравнительного действия препаратов заканчивается и уступает место оценке отдаленных эффектов различных комбинаций. Рациональные комбинации лекарственных препаратов, основанные первоначально на принципах теоретических преимуществ, должны еще быть проанализированы в ходе длительных наблюдений в клинических исследованиях для действительной оптимизации лечения, которое сегодня все еще осуществляется эмпирически или на основании патофизиологических обоснований. Хотя первые позитивные результаты влияний комбинированной антигипертензивной терапии на конечные точки уже имеются [24], еще много в этой области необходимо сделать для того, чтобы обеспечить выработанному подходу необходимое обоснование с позиций доказательной медицины.

Литература

1. Joint National Committee. 1977 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC I). JAMA 1977; 237: 255-61.
2. Hansson L, Zanchetti A, for the HOT Study group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. Lancet 1998; 351:1755-62.
3. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-85.
4. 2003 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
5. Zanchetti A, Hansson L. The role of combination therapy in modern antihypertensive therapy. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 53: S1-2.
6. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960-1991. Hypertension 1995; 26: 60-9.
7. Colhoun HM, Dong W, Poulton NR, et al. Blood pressure screening, management and control in England: results from the Health Survey from England 1994. J Hypertens 1998; 16: 742-52.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Распространенность артериальной гипертензии среди населения России. Укреп здоров профил забол 2001; 2: 3-7.
9. Ruilope LM. Do we effectively lower blood pressure? J Cardiovasc Pharmacol 2000; 53: S3-6.
10. Resnick LM. Why we can't translate clinical trials into clinical practice in hypertension. Am J Hypertens 2003; 16: 421-5.
11. Joint National Committee. 2003 report of the Report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII).
12. Materson BL, Reda DL, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Eng J Med 1993; 328: 914-21.
13. Brunner HM, Menard J, Waener B, et al. Treating the individual patient: considerations on dose, sequentially monotherapy and drug combinations. J Hypertens 1990; 8: 3-11.
14. Benetos A, Guize L, Rudnichi A, et al. How can hypertensive patients be better treated & the contribution of combination therapy. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 53: S13-6.
15. Opie LH, Messerli FH. The choice of first-line therapy: rationale for low-dose combinations of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a diuretic. J Hypertens 2001; 19(Suppl 3): S17-21.

16. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 345 randomized trials. *BMJ* 2002; 326: 1-8.
17. Devereux RB, Okin PM, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy as a surrogate end-point in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 583-93.
18. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients — A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
19. Афаунов РХ., Крутиков А.Н., Кириенков И.С. и др. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренинотом/ко-ренинотом по данным исследования RU-003. *Артер гипертензия* 2002; 8: 74-9.
20. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения. *Консилиум Медикум* 2003; 5: 3-6.
21. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, et al. Microalbuminuria in hypertension: effect of enalapril. *Am J Hypertens* 1993; 6: 108-15.
22. The major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. ALLHAT. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
23. 2003 World Health Organization (WHO)/international Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
24. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *N Eng J Med* 2000; 61: 1096-7.
25. Azizi M, Chatllier G, Gueane TT, et al. Additive effects of combined angiotensin II antagonists on blood pressure and renin release in sodium-depleting hypertensives. *Circulation* 1995; 92(4): 825-34.

Поступила 11/03-2004