Комбинированная терапия артериальной гипертонии: фокус на сочетание антагониста кальция и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Combined treatment of arterial hypertension: focus on calcium antagonist and ACE inhibitor combination

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В статье рассматриваются вопросы преимущества комбинированной терапии артериальной гипертонии (АГ). На примере комбинированного препарата Тарка, состоящего из антагониста кальция (верапамила СР) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (трандолаприла), приводятся доказательства высокой антигипертензивной активности, метаболической нейтральности, кардио- и нефропротективного действий. Подчеркивается, что не только компоненты этого комбинированного препарата имеют самостоятельную, хорошую, доказательную базу, но и сама комбинация получила доказательства эффективности в крупных исследованиях. Приводятся показания к применению данного комбинированного препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертония, комбинированная терапия, кардиопротективное, нефропротективное действие, протеинурия.

The benefits of arterial hypertension (AH) combined treatment are discussed. A combined medication, Tarka (calcium antagonist verapamil SR plus ACE inhibitor trandolapril), is used as an example to demonstrate high antihypertensive activity, metabolic neutrality, cardio- and nephroprotection. Not only Tarka components per se, but also their combination was effective in large clinical trials. Indications for this combined medication are presented.

Key words: Arterial hypertension, combined treatment, cardioprotection, nephroprotection, proteinuria.

Антигипертензивная терапия (АГТ) прошла большой путь в развитии и совершенствовании. Не принимая во внимание такие препараты, использовавшиеся еще на заре «антигипертензиологии», как производные спорыньи (редергам), диуретин, некоторые миолитики (папаверин, гидралазин), более или менее эффективная АГТ начинается с использования симпатолитиков, действующих на различных уровнях системы регуляции кровообращения (раувольфия, метилдопа, гуанетидин). Вскоре стало ясно, что добавление небольших доз диуретиков (Д) (гидрохлортиазида) значительно усиливало антигипертензивный эффект перечисленных выше препаратов, и это явилось первым шагом к рождению концепции «комбинированной терапии» артериальной гипертензии (АГ). Уже в раннем исследовании HDFP (Hypertension Detection and Follow-up Program) [1] была показана польза таких сочетаний. Появление в конце 60-х годов β-адреноблокаторов (β-АБ) и антагонистов кальция (АК) первого поколения не только улучшило результаты лечения, но и подтвердило возможность создания новых антигипертензивных комбинаций лекарственных препаратов. Невольным препятствием для развития комбинированной терапии явилось появление в начале и середине 90-х годов прошлого века новых классов высоко эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), а затем и блокаторов к ангиотензину II (БРА II) и АК 2-3 поколений. Однако, выявившийся со временем «эффект ускользания» вновь обратил взор исследователей на проблемы

©Маколкин В.И., 2008
e-mail: dvmak@mail.ru

комбинированной терапии. Было показано, что к концу первого года монотерапии (любыми АГП) количество респондеров уменьшается на 10-25%, что требовало увеличения дозы препарата, подчас связанного с появлением нежелательных побочных эффектов [2]. Большие многоцентровые исследования дополнительно показали, что достижение целевых величин АД было возможно лишь при применении 2 или даже 3 препаратов. В исследовании HOT (**H**ypertension **O**ptimal **T**reatment Study) [3] для снижения диастолического артериального давления (ДАД) до 90 мм рт.ст. у 57% больных потребовалась комбинированая терапия, а чтобы снизить ДАД до 85 мм рт.ст. и 80 мм рт.ст. она оказалась необходимой для 65% и 72% больных, соответственно. Комбинированная терапия была необходима для снижения АД более чем у 60% больных в исследовании LIFE (**L**osartan **I**ntervention **F**or **E**ndpoint reduction in hypertension) [4] и более чем 80% – в исследовании INVEST (**In**ternational **Ve**rapamil **SR**/**T**randolapril study) [5].

Основные принципы комбинированной терапии были сформулированы еще в 1988г (Epstein M и Oster J) и заключались в следующем:

– простота назначения и удобство для врача и пациента;

– простота процесса титрования;

– повышение у больного приверженности лечению;

– потенцирование антигипертензивных эффектов (аддитивное действие, лучший контроль за АД при недостаточном ответе на один из компонентов);

– ослабление побочных эффектов за счет снижения дозы одного или обоих компонентов.

При этом оказалось, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, нежели стоимость входящих в нее компонентов, назначаемых по отдельности. Концепция комбинированной терапии постепенно выходила на первое место, чему способствовал как накапливающийся опыт клиницистов, так и появившиеся в отечественной литературе публикации [6-8].

В настоящее время в отечественных и европейских рекомендациях обращают внимание к требованиям рациональных комбинаций АГП:

• составляющие комбинацию препараты должны иметь не только доказанную клиническую эффективность, но и доказанное влияние на конечные точки;

• соотношение польза /цена должно быть у комбинированных препаратов не хуже, нежели у новых АГП;

• должны быть проведены полноценные клинические испытания по стандартам GCP.

Эксперты ВОЗ/МОГ в 1999г считали рациональными следующие комбинации: Д + β-АБ; Д + иАПФ; Д + БРА II; АК дигидропиридинового ряда + β-АБ; β-АБ + α_1-АБ; иАПФ + АК [9]. Однако в Рекомендациях ЕОК/ЕОГ 2007 [10] рациональными комбинациями были признаны несколько иные: АК + тиазидный Д (тД); АК + β-АБ; АК + иАПФ; АК + БРА II; тД + иАПФ; тД + БРА II. Если количество комбинаций не увеличилось, то изменились составные части самих комбинаций: так значительно увеличились комбинации, в составе которых был АК, который комбинировался с иАПФ, БРА II, Д, исчезла комбинация тД с β-АБ. Эти изменения были основаны на целом ряде крупных, многоцентровых исследований, которые только начинались в конце 90-х – начале 2000г. Следует обратить внимание на исключение комбинации «β-АБ + тД», признанной нерациональной, однако более пристальное внимание к проведенным многоцентровым исследованиям показывает, что в качестве β-АБ в основном фигурирует лишь гидрофильный препарат 2-го поколения атенолол, а также препараты 1-й генерации (пропранолол, пиндолол, окспренолол). В то же время другие высокоселективные липофильные препараты 2-3-го поколений не упоминаются; результаты ряда исследований, в которых использовался липофильный метопролол, суммировались с результатами, полученными при использовании гидрофильного атенолола, что маскировало особенности метопролола и создавало искаженное представление о свойствах последнего. В дальнейшем результаты исследований с атенололом невольно были распространены на весь класс β-АБ, что и создало некое негативное представление об их использовании в комбинации с Д (как впрочем, и при монотерапии).

Среди возможных комбинаций АГП особое внимание привлекает сочетание АК + иАПФ, именно эта комбинация заявлена Европейским обществом кардиологов, как одна из наиболее органопротективных. Оправданность такого сочетания определяется целым рядом факторов:

• АК + иАПФ улучшают функцию эндотелия за счет уменьшения вазоконстрикторного эффекта эндотелина, повышения секреции оксида азота, снижения действия АТ II на сосудистую стенку, и «смягчения» влияния окислительного стресса на уровень холестерина крови;

• снижается синтез коллагена и повышается податливость стенок сердца;

• уменьшается развитие метаболических осложнений, наклонность к запорам и претибиальным отекам.

На Российском фармацевтическом рынке присутствует только две комбинаций АК + иАПФ:

• Комбинация АК дигидропиридинового ряда и гидрофильного иАПФ: амлодипин 5 мг + лизиноприл 10 мг;

• Комбинация АК недигидропиридинового + высоколифольного иАПФ: верапамил СР 180 мг + трандолаприл 2 мг – препарат Тарка (ЭББОТ, США).

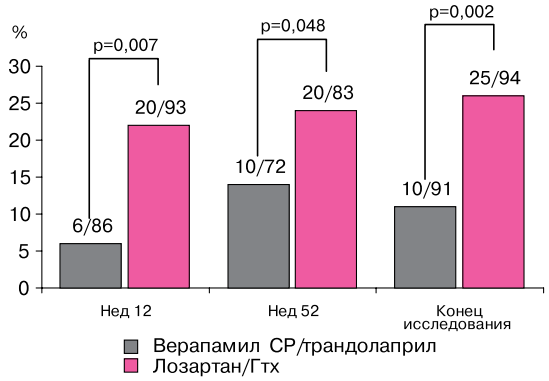

Рис. 1 Нафоне приема Тарки в 3 раза реже развивались новые случаи СД-2 в сравнении с комбинацией, содержащей тД

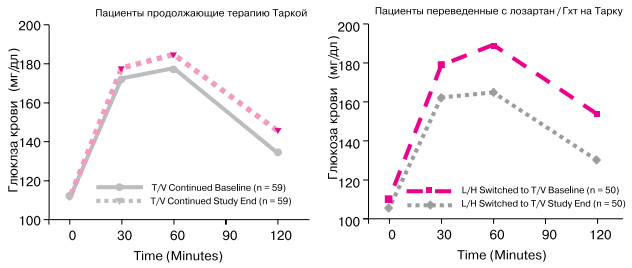

Рис. 2 При переводе на Тарку с комбинацией, содержащей Д, Тарка восстанавливает метболический профиль у кждого второго пациента [14,15]

Все составляющие этих комбинации имеют хорошую доказательную базу и показали свое влияние на конечные точки.

Именно комбинация Тарка доказала свою высокую эффективность в многочисленных исследованиях как фиксированный комбинированный препарат. Это очень ценно, т.к. большинство существующих комбинаций обладает хорошей доказательной базой только по отдельным компонентам, поэтому можно лишь предполагать, что эти эффекты усиливаются при объединении составляющих. Однако гораздо важнее опираться на те исследования, в которых именно фиксированная комбинация доказала свои преимущества, и на эти доказательства можно уверенно опираться, назначая препарат Тарка. Еще в 1992г Messerli F назвал такую комбинацию «Rolls Royce» современной АГТ.

Действительно, верапамил СР и трандолаприл являются наиболее длительно действующими препаратами из групп АК и иАПФ, что позволяет принимать препарат лишь один раз в сутки; заметим, что верапамил СР из всех ретардных АК обладает наиболее продолжительным действием, а трандолаприл из всех существующих иАПФ доказал свое самое длительное действие. Еще одним ярким преимуществом Тарки служит ее влияние на симпатическую нервную систему (СНС). Тарка – единственная комбинация с участием АК, снижающая активность СНС, в то время как у каждого третьего больного АГ отмечается гиперсимпатикотония.

Если судить о метаболической нейтральности, то Тарка не только доказала ее, но и показала возможность предупреждать новые случаи сахарного диабета 2 типа (СД-2), а также улучшать метаболический профиль пациента, который находится в состоянии преддиабета.

В исследовании EDICTA (**E**studio en **Di**abetes de **C**ontriol de **T**ension **A**rterial) сравнивалась антигипертензивная активность Тарки с монотерапией любыми препаратами у больных СД-2 [12]. В открытое, рандомизированное исследование были включены 775 больных СД-2 с АД > 140/или 90 мм рт.ст. У больных основной группы (ОГ; n=381), получавших комбинацию трандолаприла (2 мг/сут) и верапамила СР (180 мг/сут) в течение 8 недель, ДАД снизилось на 5,6 мм по сравнению с АД больных контрольной группы (ГК) – 2,9 мм (p<0,0005). У значительного числа больных, получавших комбинированную терапию, ДАД достигло величин < 90 мм рт.ст.: 82% vs 74% лиц, получавших лишь один препарат. В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) исследовалось влияние комбинации трандолаприла + верапамил по сравнению с комбинацией эналаприл + гидрохлортиазид (Гхт) на АД и содержание глюкозы в крови у больных СД-2 с альбуминурией [13]. В исследование, продолжавшееся 6 мес., были включены 103 больных АГ и СД-2, сопровождающимися альбуминурией. Больные ОГ получали 2 мг/сут трандолаприла в сочетании с 180 мг/сут верапамила СР, в ГК назначали эналаприл 20 мг/сут в сочетании с 12,5 мг/сут Гхт. Спустя 6 мес. отмечен более высокий гипогликемический контроль в ОГ. У этих же больных гликированный гемоглобин (HbA1c) не изменялся, тогда как у лиц, получавших другую комбинацию лекарственных препаратов, отмечено отчетливое увеличение HbA1c – 5,91% vs 5,96% и 5,94% vs 6,41%, соответственно. Степень снижения АД в обеих группах не различалась. Следует отметить, что степень снижения альбуминурии при использовании комбинации верапамил СР + трандолаприл у больных СД-2 наибольшая по сравнению с другими комбинациями, составляя > 60%.

В исследовании STAR (The **S**tudy of **T**randolapril/Verapamil SR **A**nd Insulin **R**esistance) [14] Тарка в сравнении с комбинацией БРА II + Д (лозартан 50 мг/Гхт 12,5 мг) доказала свои яркие преимущества для пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС), оказывая положительное влияние на метаболические составляющие, уровень инсулина и глюкозы, предупреждая развитие СД-2 (рисунок 1).

В исследовании STAR – STAR-LET (**St**ress and **A**t-**R**isk employer: **L**ong-term comparison of **E**prosartan vs standart **T**herapy) [15] в течение 6

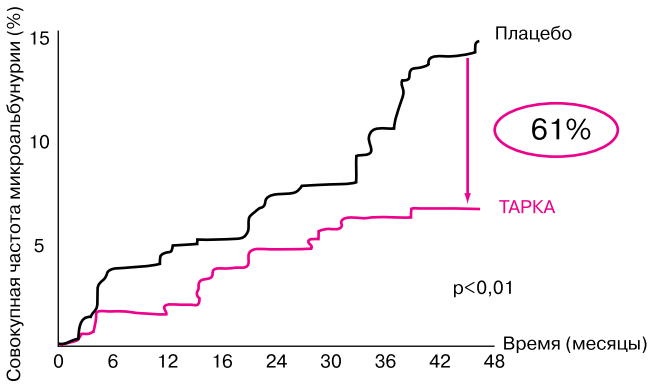

Рис. 3 Таркапредупреждает поражение почек даже у пациентов с АГ и СД-2 [2]

мес. Наблюдали больных, исследование которых завершилось ранее в исследовании STAR; была поставлена цель: выяснить обратимы ли неблагоприятные метаболические изменения, являвшиеся результатом применения комбинации тД + лозартан. Первичной конечной точкой было изменение показателей глюкозотолерантного теста (ГТТ). В STAR-LET приняло участие около половины пациентов, включенных в STAR. В результате к концу исследования STAR-LET у пациентов, изначально лечившихся Таркой, по-прежнему не было отмечено значимых отклонений ГТТ. При этом у пациентов, переведенных на прием Тарки с комбинации тД + лозартан, результаты ГТТ не только значительно улучшились, но и достигли значений, зарегистрированных до начала приема комбинации тД + лозартан (рисунок 2).

Еще одно яркое преимущество Тарки состоит в том, что оба компонента нефропротективны. При сравнении антипротеинурического эффекта комбинации трандолаприл + верапамил СР с одним лишь трандолаприлом или верапамилом СР [16] после одного года лечения выявлено большее снижение протеинурии в ОГ – -62 ± 10% нежели в группе верапамила – -27 ± 8% или трандолаприла – -33 ± 8% ($p \leq 0,001$). В конце исследования степень снижения АД была одинаковой во всех трех группах больных. Однако, средняя доза верапамила в группе больных, получавших фиксированную комбинацию трандолаприла и верапамила, была ниже (219,0 ± 21,1 мг), чем в группе больных, получавших один верапамил (314,8 ± 4,3 мг). Точно такое же соотношение было в группе больных, принимавших лишь один трандолаприл: 2,9 ± 0,8 мг и 5,5 ± 1,1 мг, соответственно. Существенно отметить, что выраженность снижения протеинурии не зависела от снижения АД.

В масштабном исследовании BENEDICT (**Be**rgamo **Ne**phrologic **Di**abetes **C**omplications **T**rial) изучалась возможность влияния Тарки на развитие микроальбуминурии (МАУ) у пациентов с АГ + СД-2. В исследование были включены 1200 больных СД-2, которым назначали фиксированную комбинацию трандолаприла (2 мг/сут) и верапамила СР (180 мг/сут), либо Изоптин СР (240 мг/сут) или Гоптен (2 мг/сут), или плацебо. По результатам этого яркого исследования оказалось, что Тарка на 61% предупреждает развитие МАУ (рисунок 3) [17]. На сегодняшний день столь яркий результат еще не превзойден.

Тарка весьма перспективна в отношении лечения больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Излишне говорить о значении иАПФ для больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). С другой стороны, к сожалению, не всем больным можно назначить по тем или иным причинам (но следовало бы!) β-АБ. Верапамил СР из всех АК наиболее кардиоселективен, кроме того, он обладает брадикардитирующим действием, что позволяет полностью осуществить принципы «пульс-урежающей терапии» у больных АГ и ИБС. Хорошим подтверждением благоприятного влияния комбинации верапамил СР + трандолаприл явилось исследование, в котором у больных, перенесших ОИМ, сравнивалось влияние одного трандолаприла и Тарки на сердечно-сосудистые осложнения (ССО): смерть, возникновение повторного ОИМ, нестабильная стенокардия, возникновение сердечной недостаточности (СН). По прошествии 3 месяцев выявилось преимущество режима назначения комбинации: осложнения возникали в 14%, тогда как в группе одного трандолаприла – в 35% [16].

Большим событием для медицинской общественности страны явилась публикация результатов вышеупомянутого исследования INVEST [5]. Смысл данного исследования заключался в сравнении влияния на исходы у больных ИБС замедляющего ритм АК – верапамила СР и одного из β-АБ – атенолола. В исследовании участвовали пациенты ≥ 50 лет, 1/3 больных была > 70 лет, страдающие ИБС и АГ и требующие медикаментозного лечения. Не включали пациентов, недавно перенесших ОИМ, а также имеющих хроническую СН (ХСН) III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). На 2 этапе лечения, если АД не достигало ≤ 140/90 мм рт.ст., то больным, получавшим верапамил СР 240 мг/сут (I группа), добавляли

трандолаприл 2 мг/сут, а больным, получавшим 50 мг атенолола (II группа) – Гхт в дозе 25 мг/сут. Интересно отметить, что через 2 года на монотерапии верапамилом осталось 16%, а на терапии атенололом – 15%, лишний довод в пользу комбинированной терапии! На 3 этапе больным, получавшим верапамил СР изначально по 240 мг/сут, доза препарата увеличивалась до 360 мг/сут + 4 мг/сут трандолаприла, а больным с начальной терапией атенололом увеличивали дозу этого препарата до 100 мг/сут, а Гхт – до 50 мг/сут. На последнем этапе больным I группы в случае необходимости добавляли 25 мг Гхт, а больным II группы – 2 мг трандолаприла. На финальном этапе исследования тройная комбинация препаратов была у 51% больных I группы и 52% больных II группы.

Сравнение частоты снижения АД до целевых величин отчетливо показывает преимущества комбинированной терапии в исследовании INVEST. В исследовании ALLHAT (**A**ntihypertensive and **L**ipid-**L**owering treatment to prevent **H**eart **A**ttack **T**rial) в группе амлодипина целевые величины АД были получены у 61% лиц, принимавших хлорталидон, у 57% – амлодипин и у 54% – лизиноприл. Специально не останавливаемся на критике дизайна этого исследования, т.к. более совершенный дизайн мог бы дать более оптимистические показатели. В исследовании LIFE лица, получавшие лозартан, снизили АД до целевых значений в 48%, а принимавшие атенолол – в 45%. Все это лишний раз свидетельствует о хорошо подобранной антигипертензивной комбинации в исследовании INVEST и, косвенно, – о весьма качественном дизайне исследования.

Высокая антигипертензивная эффективность комбинации Изоптина СР и Гоптена показана также в отечественных исследованиях [19,20].

При АГТ всегда обращают внимание на возможность выявления вновь возникшего СД-2. В исследовании INVEST частота развития СД-2 была достоверно ниже на 15% у лиц, принимавших комбинацию верапамил СР + трандолаприл, нежели у лиц, лечившихся атенололом и Д. Эти результаты перекликаются с данными исследования ALLHAT, где также в группе лиц, принимавших Д хлорталидон была отмечена наивысшая частота вновь диагностированного СД, нежели в группах лиц, использовавших АК (амлодипин) и иАПФ (лизиноприл).

Первичные точки – показатели общей смертности, частота нефатального нарушения мозгового кровообращения, нефатального ИМ, не различались в обеих группах. Отсутствовали различия и во вторичных исходах – частоте приступов стенокардии, госпитализации в связи с ССО, качестве жизни, контроле за степенью снижения АД. Таким образом, исследование INVEST продемонстрировало, что недигидропиридиновые АК и иАПФ являются чрезвычайно благоприятной комбинацией, имеющей самое широкое применение. Кроме того, в процессе лечения не происходит увеличения числа больных СД-2, что весьма существенно.

Отмечена также высокая переносимость лечения больными, принимавшими верапамил СР + трандолаприл, чем больными, в основе лечения которых изначально присутствовал атенолол.

Обзор приведенных исследований убеждает в высокой эффективности сочетания трандолаприл + изоптин СР при самой разнообразной патологии. Высокая тканевая специфичность, длительность действия после однократного приема, минимальные побочные эффекты свидетельствуют в пользу широкого применения этой комбинации.

Таким образом, Тарка обладает следующим уникальным набором свойств:

- выраженная антигипертензивная активность;
- уникальная длительность действия при однократном приеме препарата;
- выраженная органопротекция (сердце, почки);
- антипротеинурическое действие у больных СД-2;
- нефропротективный эффект у больных с первичными заболеваниями почек;
- метаболическая нейтральность;
- снижение риска ССО у больных, перенесших ИМ.

Каким пациентам в первую очередь следует рекомендовать назначение Тарки?

- больным АГ, у которых не эффективны монотерапия полными дозами или низкодозовая комбинация;
- больным АГ с исходно высокими уровнями АД и наличием высокого риска осложнений;
- больным с множественным поражением органов-мишеней – сердца, почек, сосудов;
- больным АГ и ИБС при отсутствии систолической дисфункции левого желудочка;
- больным СД-2 и АГ вне зависимости от наличия или отсутствия МАУ;
- больным первичными почечными заболеваниями, повышенным АД и МАУ.

Заключение

Опубликованные в последнее время результаты крупных исследований определяют новые тенденции терапии АГ. На первые роли в лечении выходят пролонгированные АК и иАПФ, в то время как позиции «старых» β-АБ, в частности, широко распространенного в России атенолола, ослабли. В качестве терапии первого выбора все чаще рекомендуется использовать фиксированные комбинации АГП. Следование современным тенденциям лечения АГ будет способствовать дальнейшему повышению эффективности АГТ в реальной клинической практике.

Литература

1. The HDFP cooperative group. Five-year findings of the Hypertension and Follow-up Program. I Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. JAMA 1979; 242: 2562-71.
2. Materson DJ, Reda DJ, Cushman WC, et al. Single-drug therapy for hypertension in men: a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1992; 328: 914-21.
3. Hansson L, Zanchetti, Carruthers SG, et al. Effect of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755-62.
4. Dahlof D, Devereux RB, Kjeldsen, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). Lancet 2002; 359: 995-1003.
5. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, et al. Rationale and design of the International Verapamil CP/Trandolapril Study (INVEST). JACC 1998; 32: 1228-37.
6. Зимин Ю.В. Современное представление о комбинированном применении антигипертензивных препаратов в лечении артериальной гипертонии. Кардиология 1996; 9: 83-9.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Комбинированная терапия гипертонической болезни. Кардиология 1997; 2: 84-9.
8. Маколкин В.И. Возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии. ТОП-медицина 1998; 4: 6-7.
9. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertension 1999; 17: 151-95; Blood pressure 1999;8(Suppl.1): 1-43.
10. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
11. Messerli F. В кн. VERAPAMIL. A Drug on the Threshold of the next Decade. Hamburg-Zurich 1992.
12. Ruilope LM, de la Sierra A, Moreno E, et al. Prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetic patients uncontrolled on monotherapy. A randomised trial: the EDICTA study. J Hypertens 1999; 17: 1917-23.
13. Nieto J,Gomez-Campdera F, Rodriguez-Perez JC, et al. Better control of hypertensive type 2 patients with albuminuria: a prospective randomized double-blind trial. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 131A.
14. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A, et al. on behalf of the STAR Investigators. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. Diabetes Care 2006; 29: 2592-7.
15. Bakris GL, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associate Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabets: Results of the STAR-LET Study. J CardioMetab Syn 2008; 3: 18-25.
16. Barkus GL, Weir MR, DeGuattro V, McMahon FG. Effect of an ACE inhibitor /calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. Kidney International 1998; 54: 1283-9.
17. Ruggeneti P, Remuzzi G on behalf of the BENEDICT studi group. Primary prevention of renal failure un diabetic patients. J Hypertens 1998; 16(Suppl 1): S95-7.
18. Fischer Yansen J. Clinical events rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Am J Cardiol 1997; 79: 738-41.
19. Вартанова О.А., Захарова В.Л. Комбинированная терапия артериальной гипертензии ингибитором АПФ трандолаприлом в виде монотерапии и в сочетании с верапамилом и гипотиазидом. В кн. Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. Москва 1999; 181-7.
20. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Ренскова Т.В. Ингибитор третьего поколения трандолаприл (гоптен) в лечении гипертонической болезни. Кардиология 2000; 5: 51-4.
21. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351(19): 1941-51.

Поступила 24/06-2008