

Лечение артериальной гипертензии в XXI веке. Вопрос выбора монотерапии заменен на выбор рациональной комбинированной терапии

О.О. Большакова, А.О. Конради

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия

Большакова О.О. — доктор медицинских наук, заведующая отделом доказательной медицины и клинических исследований ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ; Конради А.О. — заместитель директора ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ по научной работе, доктор медицинских наук, профессор.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: oobolshakova@yahoo.com (Большакова Ольга Олеговна).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, монотерапия, комбинированная терапия, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Antihypertensive treatment in XXI century. Monotherapy or reasonable combination therapy?

O.O. Bolshakova, A.O. Konradi

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: oobolshakova@yahoo.com (Olga O. Bolshakova, MD, PhD, the Head of the Department of Evidence-Based Medicine and Clinical Trials at Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Key words: arterial hypertension, monotherapy, combination therapy, renin-angiotensin-aldosterone blockers.

Статья поступила в редакцию: 25.04.11. и принята к печати: 27.04.11.

Введение

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным фактором риска развития ишемической болезни сердца, инсультов, сердечной недостаточности и поражения почек. Большинство клинических исследований, завершившихся в последние годы, продемонстрировали эффективность и безопасность «агрессивного» подхода к снижению артериального давления (АД). Убедительно доказано, что медикаментозная коррекция повышенного АД, независимо от ее характера, способствует снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1–2]. В настоящее время Европейское общество кардиологов, а также Всероссийское научное общество кардиологов признают необходимость снижения артериального давления в общей популяции до 140/90 мм рт. ст., а в отдельных группах пациентов (при наличии сахарного диабета, хронической болезни почек и других факторов, определяющих высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск) — до уровня < 130/80 мм рт. ст. и даже < 125/75 мм рт. ст. [3–5]. Тем не менее, несмотря на доступность огромного числа эффективных антигипертензивных препаратов, целевые уровни АД зачастую не достигаются. Хорошо известно, что эффективный контроль АГ представляет собой серьезную проблему во всем мире. По самым

оптимистичным оценкам в Европейских странах целевых значений АД удастся достичь лишь у 20 %, в США — приблизительно у 50 % больных [2, 6–7]. Среди больных сахарным диабетом, с учетом более жестких целей терапии и большей распространенности резистентности к лечению, этот показатель еще меньше и по данным некоторых исследований составляет всего 1 %.

Проблема выбора терапии артериальной гипертензии — история и современность

С начала 60-х годов прошлого столетия, когда в клиническую практику вошли бета-блокаторы, стал вопрос о правильном выборе терапии для снижения АД и алгоритмах ее подбора. Наиболее активная дискуссия разгорелась после внедрения двух относительно новых классов препаратов — антагонистов кальция и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Длительные дебаты 80-х годов в основном касались возможных преимуществ этих групп препаратов в профилактике осложнений, уменьшении органических поражений, торможении развития атеросклероза, позитивных метаболических эффектах. Однако в начале XXI века постепенно акцент в дискуссии стал смещаться от поиска идеального антигипертензивного препарата к определению преимущественных показаний к тому или

иному классу препаратов, а в дальнейшем — к изучению эффектов различных комбинаций препаратов. Последние 5–6 лет в истории антигипертензивной терапии можно считать началом века комбинированной терапии, и большинство проводимых исследований посвящено именно этой проблеме.

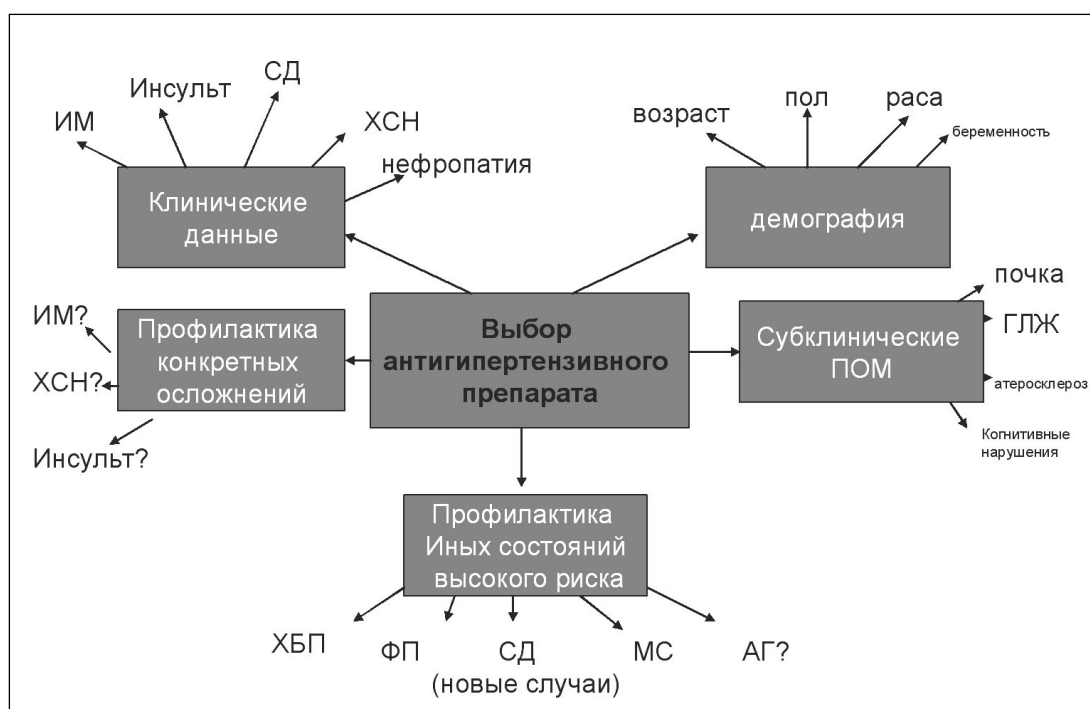
В реальной клинической практике врач редко сталкивается с так называемым неосложненным течением АГ. Как правило, мы имеем дело с группами пациентов, относящихся к категориям высокого и очень высокого риска, а это заставляет нас более ответственно выбирать лекарственные препараты. Сегодня врачи располагают серьезным арсеналом медикаментозных средств для снижения АД и немалым числом фиксированных комбинированных форм, что делает вопрос о выборе терапии иногда затруднительным.

При выборе антигипертензивного средства врач и пациент руководствуются обычно несколькими простыми соображениями — способностью препарата оказывать гипотензивное действие (в том числе на основании личного опыта), наличием у него побочных эффектов, необходимой кратностью приема, а также стоимостью. Нет сомнений, что все это необходимо учитывать при назначении терапии. Однако, как следует из всех принятых сегодня рекомендаций по АГ, основной целью лечения является максимально возможное уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это требование кажется очевидным, однако, осуществляя выбор препарата для конкретного пациента, врач редко задумывается о том, что же оно означает на самом деле. Между тем для того, чтобы быть уверенным, что мы действительно

реализуем основную задачу, предъявляемую к лечению больного с гипертонической болезнью, необходимо обладать информацией о том, что данный лекарственный препарат оказывает ожидаемое действие. Соответственно, врач имеет возможность обосновать выбор лекарственных средств и их комбинаций только в том случае, если располагает достаточной доказательной базой.

На рисунке 1 представлены основные факторы, которые могут иметь значение при выборе терапии. Очевидно, что в реальной жизни врач на амбулаторном приеме не имеет возможности подробно анализировать все эти факторы, но, так или иначе, их учет происходит, что является результатом сочетания клинического мышления, опыта и знаний. Представляется важным, чтобы среди аргументов, определяющих выбор лечения, центральное место занимали данные доказательной медицины. Возможность использовать в повседневной практике лекарственные препараты, которые действительно способны влиять на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, представляет собой одно из самых существенных достижений современной медицины. Информация о влиянии тех или иных препаратов на конечные точки была получена в результате проведения крупных международных контролируемых исследований, выполненных в соответствии с тщательно разработанными протоколами под строгим наблюдением. Тем не менее ни для кого не секрет, что в ежедневной клинической практике отнюдь не всегда используются рекомендации, созданные на основании данных доказательной медицины. При этом уже накоплено достаточно информации, подтверждающей тот факт, что с точки зрения профилактики

Рисунок 1. Факторы, влияющие на выбор терапии при артериальной гипертензии



Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; МС — метаболический синдром; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек.

осложнений строгое соблюдение рекомендаций имеет преимущество перед назначением эмпирической антигипертензивной терапии.

Очевидно, что в ежедневной амбулаторной практике врачу крайне сложно осуществлять столь же строгое наблюдение за больным на фоне проводимой терапии, как это делается в клиническом исследовании. Тем не менее представляется целесообразным придерживаться рекомендованных схем лечения и доз назначаемых препаратов. Не следует также, по-видимому, слишком сильно доверять «класс-специфичности» антигипертензивных средств, автоматически применяя сведения, касающиеся одного лекарственного препарата, ко всем другим представителям того же класса.

Нельзя также забывать, что отношение пациента к своему заболеванию и к необходимости длительного регулярного приема лекарственных средств, его социальный статус, а также общий уровень медицинской культуры в обществе могут мешать реализации поставленной задачи — достижения целевого уровня АД и снижения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Современные рекомендации согласны в том, что выбор антигипертензивного препарата должен определяться наличием сопутствующей патологии. Как известно, препараты, оперирующие в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, в большинстве случаев формируют первую линию терапии больных АГ. Так, показаниями к назначению ИАПФ и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II являются наличие сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка, перенесенный инфаркт миокарда, наличие нефропатии, протеинурии, фибрилляции предсердий, гипертрофии левого желудочка, признаков атеросклероза сонных артерий.

Активность компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является важным регулятором АД и объема циркулирующей жидкости в организме, как в норме, так и при патологии, а также в значительной степени определяет степень поражения органов-мишеней у пациентов с АГ. В связи с этим необходимость назначения препаратов, оперирующих в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, в настоящее время не вызывает сомнений. Неудивительно, что ИАПФ уже долгое время остаются самыми часто назначаемыми препаратами, в том числе и в России.

Повышение уровней ангиотензина II и альдостерона приводят к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений вследствие повышения АД, а также прямого влияния на сосудистый эндотелий, кардиомиоциты и почки [8–9]. Ангиотензин II способствует быстрому развитию поражения органов-мишеней за счет повышения АД, а также вызывая констрикцию и ремоделирование резистивных сосудов, стимулируя выработку альдостерона и повышая активность симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II усиливает оксидативный стресс, стимулирует экспрессию цитокинов и ростовых факторов, что ведет к гипертрофии кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

Лекарственные препараты, блокирующие РААС на различных уровнях, уже давно с успехом используются в терапии больных АГ с целью предупреждения или обратного развития повреждения органов-мишеней, а также улучшения прогноза у пациентов с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, при наличии гипертрофии левого желудочка. К этим препаратам относятся бета-адреноблокаторы (косвенно), антагонисты альдостерона, ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и появившиеся в последние годы прямые ингибиторы ренина.

Сегодня, согласно позиции Европейского общества кардиологов, все рекомендуемые комбинации антигипертензивных препаратов в основе имеют применение либо ИАПФ, либо блокатора рецепторов ангиотензина II. Вторым препаратом в данном случае может выступать либо антагонист кальция, либо диуретик. Следует отметить, что, несмотря на активную полемику по этому вопросу, исследований, которые бы напрямую проводили сопоставление этих двух вариантов комбинированной терапии, практически не проводилось. Все преимущества комбинации блокатора РААС с антагонистом кальция, которые сегодня трудно оспаривать, получены в сравнении с неблагоприятными комбинациями — бета-блокатора и диуретика, как например, в исследовании ASCOT. В то же время сегодня наиболее часто используется сочетание ИАПФ с диуретиками, доказавшее свою эффективность и безопасность. При этом следует помнить, что традиционно используемые в клинической практике тиазидовые диуретики в последние годы несколько сдали свои позиции в результате увеличения в мире числа пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, для которых весьма нежелательно негативное влияние на параметры углеводного и липидного обмена. В связи с этим внимание исследователей долгое время было сосредоточено на тиазидоподобном диуретике, обладающем хорошей антигипертензивной активностью и в меньшей степени оказывающем отрицательное воздействие на эти показатели, а именно на индапамиде.

Нолипрел А — место в современной комбинированной терапии

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется лишь один оригинальный лекарственный препарат, представляющий собой фиксированную комбинацию ИАПФ (периндоприла) и индапамида, — Нолипрел А и Нолипрел А форте. Российским врачам хорошо знакомы данные о клинических исследованиях, посвященных отдельным составляющим данной комбинации, — исследования по применению периндоприла в профилактике инсультов (PROGRESS) [10], исследования по применению индапамида для коррекции микроальбуминурии (NESTOR) [11] и многие другие. Однако теоретические предпосылки возможной суммации имеющихся эффектов при использовании комбинированной терапии также нуждались в проверке в ходе клинических исследований, что и было сделано как в ходе исследований PROGRESS, PICXEL [12], так

и в результате крупнейшего исследования ADVANCE [13–14].

Как уже было сказано, степень контроля АД существенно хуже у пациентов, имеющих сопутствующую патологию, в частности сахарный диабет, представляющий сегодня не меньшую, чем АГ, медико-социальную проблему. У большинства больных сахарным диабетом выявляется повышенное АД, а у 17 % пациентов с АГ диагностируется сахарный диабет. Не вызывает сомнений, что повышение АД ухудшает прогноз пациентов с сахарным диабетом: 60–80 % таких больных умирают от сердечно-сосудистых осложнений [15–16]. В настоящее время доказано, что снижение АД с помощью лекарственных препаратов — основной способ профилактики инвалидизации и смертности больных, страдающих сахарным диабетом и АГ. Большие рандомизированные контролируемые исследования (Syst-Eur, UKPDS, HOT и другие) убедительно продемонстрировали существенное снижение смертности, сердечно-сосудистой заболеваемости, а также частоты развития осложнений со стороны почек и органов зрения [17–19].

В силу своей широкой распространенности, а также многофакторности проявлений сахарный диабет занимает особое место среди ассоциированных состояний у больных АГ. Даже при высоком нормальном АД наличие сахарного диабета все равно будет определять высокую и очень высокую степень риска для пациента.

Необходимо учитывать, что пациент, страдающий сахарным диабетом, нуждается в коррекции и профилактике возможных осложнений и многочисленных метаболических нарушений. Это инсулинорезистентность, ожирение, гиперинсулинемия, АГ, нарушения липидного обмена, прогрессирующий атеросклероз. Поэтому лечение больного сахарным диабетом не может заключаться только в борьбе с гипергликемией. Необходимо осуществлять многофакторное управление состоянием больного, что нередко требует назначения большого числа лекарственных препаратов, а это может привести к уменьшению приверженности пациента к лечению, снижению доверия к врачу, самопроизвольной отмене терапии и, как следствие, к дальнейшему прогрессированию заболевания, то есть к замыканию «порочного круга».

Нолипрел А и Нолипрел А форте сегодня уже воспринимаются терапевтами и кардиологами как препараты, эффективно снижающие АД, защищающие органы-мишени и обладающие благоприятными дополнительными характеристиками. Их высокая антигипертензивная активность была доказана в многочисленных исследованиях, в частности в исследовании STRATHE (STRATegies of Treatment in Hypertension Evaluation) [20]. Органопротективное действие препаратов в отношении органов-мишеней, связанное с уменьшением гипертрофии левого желудочка, было продемонстрировано в исследовании PICXEL (Preterax In a double-blind Controlled study Versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy) [12], а уменьшение выраженности микроальбуминурии — в исследовании PREMIER (PREterax in albuMInuria REgRession) [21]. Проведенное ранее исследование

REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a cOntrolled double-bliNd study) наглядно продемонстрировало специфическое действие Нолипрела и Нолипрела форте в отношении ригидности стенок крупных артерий, в результате чего снижалось центральное АД, которое, как известно, является маркером сердечно-сосудистого риска [22]. Кроме того, в исследовании PETscan было установлено, что Нолипрел действует на уровне микроциркуляции и улучшает коронарную перфузию [23].

В 2001 году было начато одно из самых крупномасштабных исследований у больных сахарным диабетом — исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation). Это было проспективное, рандомизированное, факторное клиническое исследование, основной задачей которого было установить, удастся ли получить дополнительные благоприятные эффекты на фоне интенсивного контроля гликемии и интенсивного снижения АД (в том числе у больных без АГ) в отношении микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Кроме того, в исследовании ADVANCE планировалось получить ответы и на другие вопросы, в частности: позволит ли антигипертензивная терапия у пациентов с сахарным диабетом типа 2 получить дополнительную пользу, если систолическое АД снижается ниже 145 мм рт. ст.? Одинаковы ли будут эффекты у больных сахарным диабетом с повышенным и нормальным АД? Можно ли достигнуть более выраженного снижения риска, чем то, которое уже было получено при приеме других препаратов, в том числе и ИАПФ [13–14]?

Как известно, в этом исследовании приняли участие более 11 000 пациентов с сахарным диабетом типа 2, средняя длительность наблюдения превышала 4 года (ADVANCE Collaborative Group, 2001; 2007). Существенной особенностью исследования ADVANCE было то, что в отличие от большинства исследований, в которых изучаемая терапия назначается в случае неадекватности или отсутствия предшествующего лечения, Нолипрел добавлялся больным, которые уже получали антигипертензивные и сахароснижающие препараты [13–14].

В качестве первичных конечных точек в исследовании ADVANCE оценивали частоту макро- и микрососудистых осложнений. К макрососудистым осложнениям относили инфаркт миокарда и инсульт, к микрососудистым — впервые выявленную микроальбуминурию или прогрессирующую нефропатию, а также диабетическую ретинопатию.

Применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом привело к снижению систолического АД на 5,6 мм рт. ст., диастолического АД — на 2,2 мм рт. ст. по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Назначение Нолипрела и Нолипрела форте обеспечивало достоверное снижение риска осложнений сахарного диабета типа 2 на 9 %. Благодаря добавлению к стандартной терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом удалось добиться достоверного уменьшения общей смертности на 14 % (рис. 2). В настоящее время не существует данных о подобном действии какого-либо другого антигипертензивного

лекарственного препарата. Отмечено также снижение смертности и от сердечно-сосудистых осложнений на 18 %. Благоприятные эффекты Нолипрела и Нолипрела форте оказались также весьма значимыми в отношении их влияния на проявления диабетической нефропатии. Риск поражения почек, в том числе вероятность возникновения микроальбуминурии, оказался ниже на 21 % по сравнению с контрольной группой [14].

Рисунок 2. Основные результаты исследования ADVANCE [14]



Таким образом, в настоящее время результаты многочисленных масштабных контролируемых исследований формируют впечатляющую доказательную базу для препаратов Нолипрел А и Нолипрел А форте. Результаты этих исследований свидетельствуют о способности фиксированной комбинации периндоприла и индапамида улучшать прогноз у пациентов с АГ, относящихся к категории высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Кроме того, препараты обладают хорошей переносимостью и убедительно доказали свою «метаболическую нейтральность», в том числе и у пациентов с сахарным диабетом, что крайне важно в эпоху «неинфекционной эпидемии» ожирения и сахарного диабета.

Заключение

Еще относительно недавно назначение комбинированной антигипертензивной терапии полагалось оправданным лишь при тяжелом течении заболевания. Сегодня назначение двух препаратов зачастую должно являться рутинным мероприятием уже при первом обращении пациента к врачу. В том случае, когда речь идет о больном сахарным диабетом, комбинированная терапия всегда основана на лекарственных средствах, блокирующих РААС. Одной из наиболее рациональных ком-

бинаций представляется их сочетание с метаболически нейтральным тиазидоподобным диуретиком. Назначение фиксированных комбинированных антигипертензивных препаратов позволяет повысить приверженность пациентов и, соответственно, эффективность лечения.

На основании результатов исследования ADVANCE в рекомендациях по диагностике и лечению АГ была отмечена эффективность терапии фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом у больных сахарным диабетом типа 2 в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

Литература

- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9349. — P. 1903–1913.
- Mengen T., Uen S., Bramlage P. Management of hypertension with fixed dose combinations of candesartan cilexetil and hydrochlorothiazide: patient perspectives and clinical utility // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5. — P. 1043–1058.
- Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. — М., 2009. — С. 7–34.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28, № 12. — P. 1462–1536.
- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 11. — P. 212–215.
- Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States // *Hypertension*. — 2004. — Vol. 43, № 1. — P. 10–17.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P.K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // *Lancet*. — 2005. — Vol. 365, № 9455. — P. 217–223.
- Gaddam K.K., Oparil S. Renin inhibition: should it supplant ACE inhibitors and ARBS in high risk patients? // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2008. — Vol. 17, № 5. — P. 484–490.
- Pimento E., Oparil S. Role of aliskeren in cardio renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5. — P. 453–463.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial period of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358, № 9287. — P. 1033–1041.
- Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 8. — P. 1613–1622.
- Dahlöf B., Gosses P., Guéret P. et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23, № 11. — P. 2063–2070.
- ADVANCE Collaborative Group. Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus // *J. Hypertens.* — 2001. — Vol. 19, Suppl. 4. — P. S21–S28.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370, № 9564. — P. 829–840.
- Campbell N.R.C., Leiter L.A., Lachochelle P. et al. Hypertension in diabetes: a call to action // *Can. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 25, № 5. — P. 299–302.
- Leenen F.H., Dumais J., McInnis N.H. et al. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension // *Can. Med. Assoc. J.* — 2008. — Vol. 178, № 11. — P. 1441–1449.

17. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, № 9. — P. 677–684.
18. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // *Br. Med. J.* — 1998. — Vol. 317, № 7160. — P. 703–713.
19. Hansson L., Zanchetti A., Carson D.S. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 351, № 9142. — P. 1755–1761.
20. Mourad J., Waeber B., Zannad F. et al. on behalf of the investigators of the STRATHE trial. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped care approach // *J. Hypertens.* — 2004. — Vol. 22, № 12. — P. 2386.
21. Mogensen C.E., Viberti G., Halimi S. et al. Effect of a low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER // *Hypertens.* — 2003. — Vol. 41, № 5. — P. 1063–1071.
22. Asmar R.G., London G.M., O'Rourke M.F., Safar M.E. on behalf of the REASON Project Coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 38. — P. 922–926.
23. Mourad J.J., Hanon O., Devereux J.R. et al. Improvement of impaired coronary vasodilator reserve in hypertensive patients by low-dose ACE inhibitor/diuretic therapy: a pilot PET study // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 94–95.