

Оправдана ли комбинация β -адреноблокатора и диуретика?

В.И.Маколкин

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

В статье рассматривается обоснованность комбинации β -адреноблокатора бисопролола и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Подчеркивается необходимость включения диуретика в дозы, не вызывающих нарушение толерантности к глюкозе и не оказывающих неблагоприятное воздействие на липидный профиль. На примере препарата Лодоз® подчеркивается целесообразность наличия различных доз β -адреноблокатора в комбинации с диуретиком, что расширяет возможности врача при назначении комбинированной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинация β -адреноблокатора и диуретика, бисопролол, гидрохлоротиазид.

Does combination of β -blocker and diuretic justified in treatment of arterial hypertension?

V.I.Makolkin

First Moscow Medical State University named by I.M.Sechenov, Moscow

Rationale for combination of β -blocker bisoprolol and thiazide diuretic hydrochlorothiazide is considered. Necessity of inclusion of low dose diuretic not associated with impairment of glucose level and lipid profile is emphasized. Using medication Lodoz® as example reasonability of existence of different doses of β -blocker in combination with diuretic is stressed.

Key words: arterial hypertension, β -blocker, diuretic, bisoprolol, hydrochlorothiazide, combination.

Многоцентровые исследования, посвященные выяснению эффективности противогипертензивной терапии у больных гипертонической болезнью, показали, что адекватно проводимое лечение снижает частоту мозгового инсульта на 42%, а острого ин-

фаркта миокарда – на 14%. В арсенале врача в настоящее время существует достаточно большое количество эффективных препаратов – это β_1 -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы, мочегонные препараты, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, а в последние годы – блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Хотя исследование TOMHS показало, что все перечисленные классы антигипертензивных препаратов практически в равной мере снижают повышенное АД и могут быть использованы врачом, на практике дело обстоит далеко не столь благополучно. Так, в исследовании [1] показано, что среди 11 613 больных артериальной гипертензией адекватное снижение диастолического давления было достигнуто лишь в 37% случаев. Авторы полагают, что одной из причин неудовлетворительного результата явилась монотерапия, не позволяющая «блокировать» различные механизмы, ответственные за подъем АД. Подобное заключение еще раз ставит перед лечащим врачом ряд вопросов: следует ли все же отдать предпочтение монотерапии или же комбинировать препараты различных групп друг с другом. Следует подчеркнуть, что «удобство» лечения играет не последнюю роль в неукоснительном следовании больного предписаниям врача. Существующая тенденция к «монотерапии» гипертонической болезни с помощью препаратов пролонгированного действия могла бы быть полностью принята, если бы не два обстоятельства: одно из них уже упомянуто выше; а другое заключается в том, что у части больных полная доза того или иного препарата (назначаемая при снижении эффекта от средних доз) вызывает появление побочных действий, что также не способствует следованию больным рекомендациям врача. С другой стороны, сами врачи (учитывая вероятность появления побочных действий) проводят так называемую «субоптимальную» терапию дозами, не обеспечивающими нормализацию АД. Наконец, у ряда больных после нескольких месяцев лечения (а иногда и раньше) возникает эффект «ускользания», выражающийся в постепенном снижении эффективности применяемого лечения. Все это объясняет тот факт, что при наблюдениях за 1292 больными гипертонической болезнью (мужчинами), получавшими монотерапию в течение 1 года [2] с исходным диастолическим давлением 95–109 мм рт. ст., величины этого показателя ниже 90 мм были получены лишь у 40–60% больных (в зависимости от применяемого препарата). Последнее обстоятельство особенно важно и, по-видимому, может быть объяснено тем, что в ответ на прием одного антигипертензивного средства у больных гипертонической болезнью происходит «запуск» (или усиление активности) механизмов, противодействующих понижению АД. Так, например, при назначении антагонистов кальция происходит активация симпатoadреналовой системы и задержка жидкости в организме, а при назначении мочегонных истощение «запасов» натрия стимулирует ренин-ангиотензиновую и активирует симпатoadреналовую системы. Длительный прием β -адреноблокаторов ведет к усилению симпатического тонуса периферических сосудов (и к вазоконстрикции), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут усиливать (по механизму обратной связи) секрецию ренина. Вероятно, этот неполный перечень будет впоследствии дополнен и другими механизмами,

Сведения об авторе:

Маколкин Владимир Иванович – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки.

ответственными за возникновение эффекта «ускользания». В связи с этим представляется достаточно перспективным одновременное использование двух (а иногда и трех) гипотензивных препаратов с различным механизмом действия. Таким образом, подобный подход обосновывается следующим:

- одновременное использование препаратов двух различных фармакологических групп более активно снижает АД за счет того, что происходит воздействие на различные патогенетические механизмы гипертензии;
- совместное применение более низких доз двух препаратов, действующих на различные регуляторные системы, позволит лучше контролировать АД, учитывая неоднородность реакции больных гипертонической болезнью на антигипертензивные средства;
- назначение второго препарата может ослаблять или уравнивать запуск механизмов противодействия понижению АД, возникающих при назначении одного препарата;
- устойчивое понижение АД может быть достигнуто меньшими дозами двух препаратов (нежели при проведении монотерапии);
- меньшие дозы позволяют избежать дозозависимых побочных эффектов, вероятность которых более высока при большей дозе того или иного препарата (при проведении монотерапии);
- применение двух препаратов может в большей степени предотвращать поражение органов-мишеней (сердце, почки), обусловленное гипертензией;
- назначение второго препарата может в определенной мере уменьшать (и даже полностью ликвидировать) нежелательные эффекты, обусловленные первым (пусть даже и вполне эффективным) препаратом;
- назначение второго препарата (в частности, мочегонного препарата) позволяет получить быстрый антигипертензивный эффект комбинации лекарств, так как большинство антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, отчасти и β -адреноблокаторов) проявляют в полной мере свое действие лишь на второй неделе приема (и даже позже).

Учитывая наличие по меньшей мере шести групп антигипертензивных средств, возможно создать достаточно большое количество комбинаций, однако на практике целесообразно использовать лишь некоторые из них.

В настоящее время в России при диагностике и лечении артериальной гипертензии (гипертонической болезни) широко пользуются Национальными рекомендациями (четвертый пересмотр), принятыми в 2010 г. на Российском национальном конгрессе кардиологов. При составлении документа были использованы рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 (ЕОК/ЕОГ) и Обновленными рекомендациями Европейского Общества Гипертензии (2010 г.). Вместе с тем за истекшие годы был завершен ряд крупных многоцентровых исследований, а также были выполнены большие мета-анализы, посвященные различным аспектам диагностики и лечения.

В данной публикации остановимся на достаточно «узком» вопросе – месте β -адреноблокаторов в лечении АГ. Прежде всего следует отметить, что в документе представлены паритетно все пять групп антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диурети-

ки, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы), причем ни одному из них не дается особого предпочтения, указывая, что те или иные препараты целесообразно применять в определенных ситуациях (ни один из препаратов не считается препаратом выбора для всех), не рекомендуется также использовать термин как «препарат первого ряда» и пр. Подчеркивается, что независимо от класса препаратов монотерапия эффективна лишь у незначительной доли пациентов, большинству же больных для контроля АД требуется комбинация, по крайней мере, двух препаратов. Комбинация двух антигипертензивных препаратов может иметь преимущество и при начале терапии, особенно у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, для которых желательно более быстрое достижение целевых величин АД. Обращается внимание, что следует отдавать предпочтение фиксированным (в одной таблетке) комбинациям, что повышает приверженность больного к лечению. В этом отношении представляется не окончательно решенным вопрос о сочетании β -адреноблокатора и диуретика. Прежде всего, это касается β -адреноблокатора, в отношении которого в Рекомендациях 2007 г. имеется некая неопределенность, закончившаяся пожеланием не использовать препараты этой группы (в особенности в сочетании с диуретиком) у больных метаболическим синдромом и у лиц с предрасположенностью к сахарному диабету. Надо отметить, что данное положение сформировалось на основе результатов больших многоцентровых исследований, в которых использовался гидрофильный препарат атенолол – MRC [3], LIFE [4], ASCOT-BPLA [5], INVEST [6], ELSA [7], а если и использовался липофильный препарат метопролол, то результаты исследования представлялись суммарно: «метопролол + атенолол» – в исследовании HAPPY [8], «метопролол + пиндолол» – STOP-Hypertension [9], «атенолол + метопролол + пиндолол» – STOP-Hypertension-2 [10].

Длительное время использовалась весьма популярная комбинация β -адреноблокатора (гидрофильного атенолола) в сочетании с тиазидными диуретиками (хлорталидоном или гидрохлоротиазидом), показавшая свою высокую антигипертензивную эффективность. Однако проведенные в последующем крупномасштабные исследования [4, 5, 6] показали более низкую эффективность данной комбинации в отношении вторичных точек, так и по влиянию на метаболизм глюкозы и на уровень липидов (несмотря на равную степень антигипертензивного эффекта). Несомненно, что на такие результаты повлиял, вероятно, не слишком удачный выбор гидрофильного β -адреноблокатора атенолола, но и возможное влияние на углеводный обмен достаточно высоких доз диуретиков (гидрохлоротиазид применялся в дозах 12,5–25 мг). В своем обзоре G.Mancia [11] связывает вероятность развития сахарного диабета 2 типа (СД 2) с использованием в качестве антигипертензивных средств диуретика и β -адреноблокатора (заметьте, что анализируются исследования, в которых использовался атенолол и диуретики в дозах 12,5 мг и более). В связи с этим возникает вопрос: зависит ли вероятность развития СД 2 от дозы применяемого диуретика? Этот вопрос разбирается в публикации [12], в которой приводятся данные исследования, анализирующего влияние диуретиков на углеводный и минеральный обмены в зависимости от применяемой дозы [13], показавшего, что лишь доза гидрохлоротиазида 6,25 мг является метаболически нейтральной для уровня глюкозы крови.

Между тем, на фармацевтическом рынке присутствуют иные комбинации, нежели ателнол + хлорталидон (гидрохлортиазид), имеющие достаточно хорошую доказательную базу и не обладающие всеми негативными свойствами, присущими вышеуказанной комбинации (ателнол + диуретик). Это относится, в частности, к фиксированной комбинации высокоселективного β -адреноблокатора 2-го поколения бисопролола (2,5/5/10 мг) и низкой дозы гидрохлортиазида (6,25 мг) – Лодоз (Nicomed).

Бисопролол, как одна из составных частей Лодоза, имеет хорошую доказательную базу. Имеется несколько сравнительных исследований эффекта бисопролола у больных АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET [14] 87 больных с АГ получали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола тартрата 1 раз в сутки. Эффекты препаратов в отношении АД_{сис} и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 ч после приема препаратов сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 ч после приема эффект бисопролола значимо превосходил эффект метопролола, хотя через 3 ч существенных различий в действиях препаратов не отмечено. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Был сделан вывод: однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Это сопровождалось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. В исследовании BIMS [15] сравнивались антигипертензивная активность бисопролола и ателнола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (в 80% случаев), нежели ателнол (52%). Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался с эффектом дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [16] больные пожилого возраста с АГ получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Было установлено, что по гипотензивному действию бисопролол существенно превосходит нифедипин. Эти данные еще раз подчеркивают возможность назначения β -адреноблокаторов лицам пожилого возраста с целью снижения АД. В другом исследовании [17] сравнивалась выраженность антигипертензивного действия бисопролола у молодых (моложе 60 лет) и пожилых людей (старше 60 лет). Значимых

различий не было обнаружено, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (83,8% против 76,1%). Большее число пожилых пациентов отвечало также на низкие дозы препарата (60% против 53,7%). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых существенно не отличалась.

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер, так в работе [18] установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут АД_{сис} снижалось, соответственно, на 10, 14 и 20%. По мере возрастания дозы увеличивалось количество пациентов с АД_{диаст} <90 мм рт.ст. Комбинация бисопролола с диуретиком имеет также достаточно хорошую доказательную базу. Так в середине 90-х годов были выполнены четыре крупномасштабных плацебо-контролируемых многоцентровых исследования, в которых участвовали 1600 больных с АГ 1 и 2-й степенью повышения АД. Так в многофакторном исследовании [17] участвовало 512 пациентов, в течение 12 нед получавших плацебо, монотерапию бисопрололом в дозах 2,5, 5, 10 и 40 мг, монотерапию гидрохлортиазидом в дозах 6,25 мг или 25 мг, а также комбинированную терапию бисопрололом и гидрохлортиазидом в различных сочетаниях дозировок (12 комбинаций). Эффект определяли как снижение АД_{диаст} в положении сидя через 24 ч после приема препарата до <90 мм рт.ст. Частота антигипертензивного эффекта при приеме комбинации 2,5 мг бисопролола и 6,25 мг гидрохлортиазида была у 61% пациентов, при приеме 5 мг бисопролола в комбинации с 6,25 мг гидрохлортиазида – у 73%, увеличение же дозы бисопролола до 10 мг увеличивало число лиц, ответивших на терапию до 80%. Другое исследование [18], в котором участвовало 547 больных с АГ, подтвердило антигипертензивный эффект комбинации. Важным результатом явилось то, что добавление гидрохлортиазида в дозе 6,25 мг к бисопрололу усиливало эффект одного бисопролола на 13–20% в зависимости от дозы последнего. Аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола. Наконец, эффект сохранялся в течение всего 24-часового междозового интервала. Эффект комбинации (5 мг бисопролола + 6,25 мг гидрохлортиазида – Лодоз) был стабильным и не зависел от возраста, пола и расы больных и их отношения к курению. Обращает внимание эффективность Лодоза у афроамериканцев и пожилых больных, которые обычно не столь чувствительны к одним β -адреноблокаторам. Ряд исследований были посвящены сравнению комбинации бисопролол +

Информация о препарате

ЛОДОЗ® (Мерк Сантэ с.а.с., Франция)

Бисопролол + гидрохлортиазид

таблетки п/о, 2,5 мг + 6,25 мг; 5 мг + 6,25 мг; 10 мг + 6,25 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Клинические исследования продемонстрировали потенцирование эффектов двух активных компонентов данной комбинации. Эффективность для лечения мягкой и умеренной степени артериальной гипертензии была отмечена даже при применении самой низкой дозировки – 2,5 мг + 6,25 мг. Побочные эффекты, такие как гипокалиемия (при применении гидрохлортиазида) и брадикардия, астенция и головная боль (при применении бисопролола), являются дозозависимыми. Поэтому для уменьшения нежелательных эффектов количество каждого действующего компонента в Лодозе уменьшено в 2–4 раза. Бисопролол является высокоселективным β_1 -адреноблокатором без симпатомиметической и мембран-стабилизирующей активности. Механизм действия бисопролола при артериальной гипертензии связан, прежде всего, со снижением уровня

ренина в плазме крови и частоты сердечных сокращений. Гидрохлортиазид является диуретиком из группы тиазидов с антигипертензивным эффектом. Его диуретический эффект обусловлен ингибированием транспорта ионов натрия из почечных канальцев в кровь, что предупреждает тем самым его реабсорбцию.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия мягкой и средней степени тяжести.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочные действия, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

гидрохлоротиазид с другими антигипертензивными препаратами. Так, в двух исследованиях [19, 20] сравнивался эффект Лодоза с эналаприлом и амлодипином. Оба исследования были рандомизированными с двойным слепым контролем, параллельным участием групп больных и повышением доз препаратов для сравнения эффектов Лодоза (бисопролол – 2,5, 5 или 10 мг 1 раз в день) эналаприла (5 или 10 мг 1 раз в день и 10 мг 2 раза в день, а также 20 мг 2 раза в день) и амлодипина (2,5, 5 или 10 мг 1 раз в день). Исследование продолжалось суммарно 18 нед (218 больных), исследование [21] – 23 нед (323 больных), в которых было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и гидрохлоротиазида может снижать АД значительно, чем монотерапия высокими дозами компонентов комбинации. После 18 нед применения Лодоза, амлодипина, эналаприла и плацебо среднее снижение АД_{сист} составило, соответственно, -14,5/-12,7 мм рт. ст., -11,8/-9,9 мм рт. ст., -9,8/-9,0 мм рт. ст. и -1,1/-1,9 мм рт. ст. Снижение АД_{диаст} у больных, получавших комбинацию, было достоверно больше, нежели при приеме эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта (снижение АД_{диаст} до 90 мм рт. ст. или на ≥ 10 мм рт.ст. по сравнению с исходным) при приеме комбинации (Лодоз), амлодипина и эналаприла составила, соответственно, 84, 70 и 52%.

В исследовании [22] эти величины равнялись, соответственно, 71, 69 и 45%. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании в течение 10 нед сравнивались Лодоз (бисопролол в различных комбинациях, гидрохлоротиазид 6,25 мг) и лозартан (50 и 100 мг) или лозартан 50 мг + гидрохлоротиазид 12,5 мг у 75 больных АГ (4 нед – титрование дозы, 6 нед – стабильная терапия). Лодоз снижал АД_{сист} значительно больше, чем лозартан/лозартан + гидрохлоротиазид (соответственно, -14,2 и -6,5 мм рт.ст.). Только Лодоз снижал частоту сердечных сокращений, лозартан/лозартан + гидрохлоротиазид не влияли на этот показатель. К концу исследования среднее изменение среднесуточного АД_{диаст} при применении Лодоза было значительно больше (-11,0 мм рт. ст.), чем при применении лозартана/лозартан + гидрохлоротиазид (-5,8 мм рт.ст.).

Применение Лодоза не вызывает неблагоприятные метаболические эффекты, типичные для диуретиков и некоторых β -адреноблокаторов (в частности, гипокалиемия, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гипергликемия). Низкодозовая комбинация бисопролола + гидрохлоротиазид может рассматриваться как стартовая терапия при АГ, в особенности у лиц с высокой ЧСС, а также при одновременном наличии стабильной стенокардии, и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Естественно, при необходимости к терапии Лодозом могут добавляться антагонисты кальция и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (равно как и блокаторы рецепторов к ангиотензину II). Наконец, следует более критично отнестись к Европейским рекомендациям по лечению АГ (2007), рассматривающих комбинацию β -адреноблокатор + диуретик как нерациональную. Не будет лишним повторение, что подобная рекомендация базируется на исследованиях, в которых использовалась комбинация ателнола и диуретика (отнюдь не в низкой дозе). Наконец, следует сказать, что «... общепринятая точка зрения, что лечение β -блокаторами сопровождается значительным увеличением риска депрессии, утомляемости, сексуальной дисфункции не находит подтверждения в клинических исследованиях...» [23].

ЛОДОЗ
бисопролол / гидрохлоротиазид
2,5-5-10 мг / 6,25 мг

Сочетание рождает гармонию



- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика¹
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность^{1,3}
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией^{2,3}

Сокращенная информация по назначению. Регистрационный номер МЗ РФ № ЛС – 0011912 от 18.08.2006. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой бисопролол + гидрохлоротиазид 2,5 мг/6,25 мг; 5 мг/6,25 мг; 10 мг/6,25 мг. **Показания:** артериальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу, гидрохлоротиазиду, другим тиазидам, сульфонамидам или другим компонентам препарата, тяжелые формы бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, симптоматическая брадикардия (ЧСС менее 50 ударов в минуту), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.), феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), тяжелые формы нарушения периферического кровообращения, в том числе синдром Рейно, метаболический ацидоз, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), тяжелые нарушения функции печени, рефрактерная гипокалиемия, одновременное применение с сультопридом, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **Побочное действие:** нарушение водно-электролитного баланса, головокружение, головная боль, ощущение похолодания или онемения в конечностях, тошнота, рвота, диарея, запор, повышенная утомляемость, брадикардия, нарушение AV проводимости, усугубление симптомов течения ХСН, бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или обструкцией дыхательных путей в анамнезе, депрессия, бессонница, реакция гиперчувствительности. **Меры предосторожности:** не следует внезапно прекращать лечение, дозу необходимо снижать постепенно. Пациентам с компенсированной ХСН начинать лечение с минимальных доз препарата, постепенно увеличивая дозу. При длительном применении препарата Лодоз рекомендуется регулярно контролировать содержание электролитов и уровня глюкозы сыворотки крови, особенно у пожилых пациентов. В случае назначения препарата с другим гипотензивным средством рекомендуется снижение дозы, по крайней мере, в начале лечения. **С осторожностью:** AV блокада I степени; стенокардия Принцметала; нарушения периферического кровообращения; гиповолемия; нарушение функции печени; гиперурикемия, порфирия, тиреотоксикоз, феохромоцитома, водно-электролитные нарушения. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка Лодоза, содержащая бисопролол/гидрохлоротиазид в дозе 2,5 мг/6,25 мг или 5 мг/6,25 мг, или 10 мг/6,25 мг. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J*. 1995; 130: 359-366. 2. Weir M.R., Prisant L.M., Papademetriou V. et al. Low-dose combination treatment for hypertension vs single-drug treatment – bisoprolol/Hydrochlorothiazide vs Amlodipine, Enalapril, and placebo: Combined analysis of comparative studies. *Am J Ther*. 1996; 5: 313-321. 3. Чазова И.Е. и др. Системные гипертензии №4, 2010; 72-74.

Литература

1. Menard J. Clinical assessment of combination therapy development. *Blood Pressure*. 1993; 2: Suppl 1: 5–9.
2. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study: revised figures and new data. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 189–192.
3. Lever A.F., Brennan P.J. MRC trial of treatment in elderly hypertensive. *Clin Exp Hypertens.* 1993; 15: 941–942.
4. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359: 995–1003.
5. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA); a multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 895–906.
6. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs. a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2003; 290: 2805–16.
7. Zanchetti A., Bond M.G., Henning M. et al. Calcium antagonist laci-dipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 106: 2422–7.
8. Wilhelmsen L., Berglund G., Elmfeldt D. et al. Beta-Blockers Versus Diuretics in Hypertensive Men: Main Results from the HAPPY Trial. *Journal of Hypertension*. 1987; 5: 561–572.
9. Johannesson M., Dahlof B., Lindholm L.H. The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people-an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *J Intern Med*. 1993; 234: 317–23.
10. Hansson L., Lindholm L.H., Ekborn T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in alderly patients; cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999; 354: 1751–6.
11. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and anti-hypertensive drugs. *J of Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
12. Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: есть ли шансы у Лодоза? *Фарматека*. 2008; 15:9–14.
13. Jounela A.J., Lilya M., Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effect. *Blood Press*. 1994; 3 (4): 231–35.
14. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J*. 1987; 8: 103–113.
15. Buhtel F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Smoking status and cardioselective β -blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens.* 1986; 4: 144–146.
16. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J*. 1987; 8: Suppl. M: 65–69.
17. Van der Ven L.M. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs. *Clin Drug Invest*. 1997; 1: 16–22.
18. Mengden T., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother*. 1997; 8: 55–67.
19. Frishman W.H., Brizzynski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 1461–68.
20. Frishman W.H., Burris Jf., Mroczek W.J. et al. First-line therapy with low-dose Bisoprolol fumarate and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1995; 35: 182–8.
21. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo. *Cardiovasc Rev Rep*. 1996; 17: 33–45.
22. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. *Am Heart J*. 1995; 130: 359–366.
23. Dennis T.K., Patricia R. Hebert P. Beta-Blocker Therapy and Symptoms of Depression, Fatigue, and Sexual Dysfunction. *JAMA*. 2002; 288: 351–357.