

Применение комбинированных препаратов при антигипертензивной терапии

Л.Л. Кириченко, А.П. Королев*, С.В. Гацура, О.Б. Головкова, М.В. Королева

Московский государственный медико-стоматологический университет; *Клиническая больница № 85
Федерального медико-биологического агентства России. Москва, Россия

Combined antihypertensive medications

L.L. Kirichenko, A.P. Korolev*, S.V. Gatsura, O.B. Golovkova, M.V. Koroleva

Moscow State Medico-Stomatological University; *Clinical Hospital No. 85, Russian Federal Medico-Biological Agency. Moscow, Russia

Артериальная гипертония (АГ) относится к одним из самых распространенных заболеваний. Несмотря на значительные успехи в изучении патогенеза АГ, результаты лечения больных остаются весьма удовлетворительными. Во многом это связано с низкой приверженностью больных длительной терапии антигипертензивными препаратами (АГП). В настоящее время приоритет при лечении АГ отдается комбинированной терапии несколькими АГП. Перспективным направлением является использование комбинированных АГП с фиксированными дозами компонентов, входящих в их состав. В обзоре анализируются исследования, посвященные изучению эффективности наиболее распространенных в России комбинированных АГП.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, комбинированные антигипертензивные препараты.

Arterial hypertension (AH) is one of the most prevalent diseases. Despite impressive progress in studying AH pathogenesis, treatment results should still be improved. It is mostly explained by poor therapy compliance in patients taking antihypertensive agents (AHA). At present, combined treatment is a priority in AH management. Fixed-dose AHA combination use is a promising approach. The authors analyze the studies on effectiveness of combined AHA, most prevalent in Russia.

Key words: Arterial hypertension, antihypertensive therapy, combined antihypertensive agents.

В настоящее время во всем мире артериальная гипертония (АГ) продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний. Проведенное в 2001-2002 гг. эпидемиологическое исследование в европейской части России ЭПОХА (ЭПидемиологическое Обследование больных в Европейской части России) продемонстрировало, что распространенность АГ в этом регионе страны составила 39,7%, при этом АГ I степени (ст.) отмечена у 49,2% больных, II ст. — 29,4% и III ст. — 14,1%. Эффективно лечились только 7,3% больных АГ, и это не зависело от возраста. Постоянно антигипертензивные препараты (АГП) принимают не более 2,7% больных [1].

В последние десятилетия в России неуклонно продолжается рост смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) и мозговых инсультов (МИ), которые являются основными осложнениями АГ. Среди мужчин 45-74 лет 87,5% случаев смертей от сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится на ИБС и МИ, что в структуре общей смертности составляет 40,8%; у женщин того же возраста показатели равны 85% и 45,4% соответственно [2].

Несмотря на то, что во многих индустриальных странах мира существуют национальные программы по профилактике и лечению АГ, неблагоприятная статистика прослеживается и у них. Эффективна антигипертензивная терапия (АГТ) только у 27% больных АГ в США, 24% — во Франции, 22% — в Канаде, 9% — в Италии, 8% — в Египте, 6% — в Великобритании, 3% — в Китае и 2% — в Польше [3].

Основной целью лечения больных АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Целевым уровнем при АГ в настоящее время считают артериальное давление (АД) < 140/90 мм рт.ст.; при сочетании АГ с сахарным диабетом (СД) АД рекомен-

дуется снижать < 130/80 мм рт.ст. [4,5]. Не вызывает сомнений, что эффективность АГТ должна оцениваться не только по достижению целевого уровня АД, но и включать динамику состояния органов-мишеней, функционального состояния тромбоцитов и эндотелия, а также метаболических составляющих.

В настоящее время в дебюте терапии АГ рекомендуется использовать одну из двух стратегий: монотерапию одним из классов АГП или комбинированную терапию двумя и более АГП разных классов.

Многочисленные, рандомизированные и популяционные, клинические исследования убедительно показали, что нормализация АД при лечении в режиме монотерапии достигается лишь в 9-30% случаев. Российские исследования последних лет: АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертонии У пациентов Старше 55 лет), КВАДРИГА (КВАДРоприл И Гипертония Артериальная), ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ИАПФ (моноприла) в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертонией Осложненного Течения), РОСА (Российское исследование Оптимального Снижения Артериального давления), ЭПИГРАФ (Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной Гипертонии: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии комбинированием препаратов), в которых изучалась эффективность АГП в амбулаторных условиях, продемонстрировали приблизительно одинаковую активность различных классов АГП при лечении в режиме монотерапии. АД снижалось по сравнению с плацебо на 11/6 мм рт.ст. у больных АГ I-II ст. Использование двух АГП позволяет увеличить эффективность лечения до 70-90% [6]. В исследованиях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) больных, достигших целевого уровня АД на фоне АГТ было 45%, MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) — 48,5%, ALLHAT ((Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) — 62%, STOP-Hypertension (Swedish Trial in Patients with Hypertension) — 66%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) — 80%, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) — 92%.

Монотерапия АГП, как правило, направлена лишь на один из патофизиологических механизмов повышения АД. Вместе с тем, в формировании АГ принимают участие несколько систем и механизмов. К ним относят: несоответствие сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления; нарушение водно-электролитного обмена, в первую очередь воды и натрия; симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [7]. Роль каждого конкретного патофизиологического механизма у больных различна. Отсутствуют достоверные критерии для патогенетического лечения АГ, что и объясняет низкую частоту реакции на лечение одним АГП. В большинстве слу-

чаев эффективной терапии в начале лечения через 3-4 месяца включаются контррегулирующие механизмы, приводящие к развитию синдрома «ускользания эффекта», что вновь способствует повышению АД и требует изменения терапевтической тактики: повышение дозы используемого препарата или переход на комбинированную терапию двумя и более АГП.

В ряде исследований установлено, что в 50% случаев при лечении в режиме монотерапии удастся получить оптимальный результат при использовании минимальных доз АГП. Увеличение дозы препарата у больных, не реагирующих на терапию минимальными дозами, привело к положительному результату только в 20% случаев, а при использовании максимальных доз целевой уровень АД достигали 35% этих больных. Это позволяет сделать вывод, что увеличение дозы препарата при назначении монотерапии позволяет получить очень небольшой дополнительный антигипертензивный эффект [8,9].

В англоязычной литературе под термином комплаенс (compliance) подразумевают приверженность больных назначенному лечению. На комплаенс оказывают влияние различные факторы, среди которых наибольшее значение имеют когнитивные, социальные и поведенческие, а также аспекты, связанные непосредственно с лечением, в т.ч. сложность схем и количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов, а также наличие и выраженность побочных эффектов. Анализ комплаентности больных показал, что в среднем она составляет 76% (колебания в диапазоне 53%-85% в 13 клинических исследованиях) [10].

Наиболее высокая комплаентность отмечается у лиц > 60 лет, принимающих не более 2 таблеток (табл.) в сут. Среди больных АГ с неадекватным контролем АД лишь 35% принимают по 1 табл. в сут., но при приеме уже 2 табл. их количество возрастает до 65% [11]. По мнению 73% опрошенных больных их приверженность лечению может улучшиться, если принимаемые ими препараты для контроля АД будут объединены в одну табл. [12].

Учитывая малую эффективность монотерапии при лечении большинства больных АГ, современной тенденцией становится раннее назначение комбинированной терапии двумя и более АГП. Обоснования для такого подхода следующие:

- препараты, входящие в антигипертензивную комбинацию влияют на разные патофизиологические звенья повышения АД и прогрессирования АГ;
- нейтрализуются контррегулирующие механизмы, направленные на повышение АД;
- уменьшаются побочные эффекты от действия используемых АГП, т.к. они применяются в меньших дозах, чем при монотерапии;
- ускоряется процесс подбора оптимальных доз и режима приема АГП.

В настоящее время в клинической практике придерживаются 2 способов назначения комбинированной АГТ. В большинстве случаев используют последовательное применение АГП с постепенным подбором оптимальных доз препаратов, входящих в комбинацию. После достижения целевого уровня АД эти дозы препаратов используются для длительной поддерживающей терапии. При втором способе применяют фиксированные комбинированные препараты. Большинство таких препаратов имеют в своем составе компоненты, позволяющие по своему фармакокинетическому профилю использовать их 1 раз в сут., что увеличивает приверженность больных лечению. Фиксированные комбинированные препараты удобны для приема больным; снижается риск использования нерациональных комбинаций; в них дозы активных веществ подобраны так, что обеспечивают максимальную эффективность лечения. Однако у фиксированных комбинаций имеются недостатки, среди которых следует выделить трудности в определении причин развития побочных эффектов от проводимого лечения, а также отсутствие уверенности в эффективности всех компонентов, входящих в состав лекарственного средства.

При использовании комбинаций АГП, с точки зрения количественных параметров можно получить различные результаты: сенситизацию ($0 + 1 = 1,5$), аддитивное действие ($1 + 1 = 1,75$), суммирование действия ($1 + 1 = 2$), потенцирование действия ($1 + 1 = 3$).

Требования к эффективным и безопасным комбинациям двух АГП:

- механизмы действия используемых препаратов должны быть различны и взаимодополняемы;
- антигипертензивная эффективность должна быть выше, чем у отдельных препаратов, входящих в комбинацию (аддитивный эффект или выше);
- максимальное сочетание органопротективного действия;
- минимизация гемодинамических и гуморальных негативных влияний;
- минимизация побочных эффектов.

Последней тенденцией в лечении фиксированными комбинациями является применение низкодозовых препаратов, имеющих ряд преимуществ, среди которых следует отметить уменьшение стоимости лечения и частоты развития побочных эффектов. Подобная тактика по рекомендациям JNC VII (7-го доклада Объединенного национального комитета экспертов по артериальной гипертензии) и ВОЗ/МОГ (Всемирной организации здравоохранения/Международного общества гипертензии) одобрена в качестве первой линии терапии АГ [4,13].

Далее коснемся преимуществ и некоторых ограничений в использовании наиболее широко распро-

страненных в России фиксированных комбинаций АГП.

Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) + диуретик (Д). Назначение этой комбинации АГП обеспечивает воздействие на два патофизиологических механизма АГ: водно-электролитный обмен и РААС. Д активизируют РААС, тогда как ИАПФ обладают прямо противоположным действием. ИАПФ предупреждают гипокалиемию и гиперурикемию, развивающиеся на фоне лечения Д. Такая комбинация АГП позволяет уменьшить развитие побочных эффектов и расширить круг больных, реагирующих на АГТ (низко-, нормо- и высокорениновые АГ).

В России наибольшее распространение получили следующие фиксированные, антигипертензивные комбинации: Капозид®, Ко-ренитек®, Энап®-Н, Энап®-НЛ, Нолипрел®, Нолипрел®-форте. Наиболее изучены свойства двух последних препаратов.

Нолипрел® (периндоприл 2 мг + индапамид 0,625 мг) производства Лаборатории СЕРВЬЕ, Франция, представляет собой первый низкодозовый АГП в фиксированной форме. Фармакокинетические профили периндоприла и индапамида не изменяются в Нолипреле®, сохраняя активность препарата в течение 24 часов. В многочисленных исследованиях была продемонстрирована более выраженная антигипертензивная активность по сравнению с монотерапией, например, атенололом или лозартаном, ирбесартаном. Нормализация диастолического АД (ДАД) была достигнута в 64,8% случаев, а систолическое АД (САД) снизилось на 21,8 мм рт.ст. через 6 недель лечения [14]. Следует отметить, что у пациентов, у которых целевое АД сохранялось в течение года, в 68% случаев нормализация АД произошла в течение первого месяца лечения, а у 79,8% достигнутый уровень АД сохранялся при всех визитах к врачу [15]. Отмечена высокая антигипертензивная эффективность препарата у больных с хронической почечной недостаточностью. После 12 недель лечения САД снизилось на 23,9 мм рт.ст., а ДАД — на 15 мм рт.ст. в положении лежа; на терапию отреагировали 80,8% больных, а целевой уровень АД был достигнут в 65,4% случаев [16]. Высокая активность и безопасность Нолипрела® была отмечена у больных > 60 лет. САД после 3 месяцев лечения снизилось на 29,5 мм рт.ст., ДАД — на 18,7 мм рт.ст. в положении лежа; на терапию ответили 92% больных, а в 80% случаев нормализовалось АД, гипокалиемия имела место только у 1 больного [17]. Переносимость Нолипрела® при длительном лечении сопоставима с плацебо, а также лозартана [18].

Ряд исследований был посвящен изучению влияния Нолипрела® на органы-мишени. В параллельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании продолжительностью 12 месяцев продемонстрировано преимущество Нолипрела® перед атенололом в отношении уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Масса миокарда (ММ) при лечении атенололом в дозе 50 мг/сут.

уменьшилась на 4,2 г, в то время как при лечении Нолипрелом® — на 16,3 г. В данном исследовании отмечена способность Нолипрела® значительно уменьшать жесткость стенок крупных артерий, а также улучшать состояние микроциркуляторного русла (МЦР) [19]. Одним из механизмов улучшения МЦ Нолипрелом® является восстановление исходных свойств капилляров и артериол. Препарат уменьшает толщину стенки артериол и увеличивает их внутренний диаметр, улучшая соотношение медиа/просвет [20]. Нолипрел® был более эффективен по влиянию на параметры МЦ, чем отдельно его составляющие компоненты [21]. В исследовании PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) также продемонстрировано преимущество Нолипрела® перед эналаприлом в отношении регресса ГЛЖ [22]. В других работах установлена способность Нолипрела® уменьшать протеинурию, т.е. нефропротективный эффект препарата [23,24]. В экспериментальных работах на крысах показана способность Нолипрела® восстанавливать баланс между факторами вазоконстрикции и вазорелаксации [22].

Положительные эффекты Нолипрела® в отношении влияния на МЦ были отмечены отечественными исследователями. Периферическая МЦ изучалась с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Установлено, что наряду со снижением АД происходит сокращение гиперперфузии сосудов и уменьшается застойно-стазические явления в МЦР [25].

В тех случаях, когда эффект Нолипрела® недостаточен, используют Нолипрел®-форте, состоящего из 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида.

Представляет определенный интерес сравнительное исследование эффективности этого препарата с другой фиксированной комбинацией АГП — Капозидом® (50 мг каптоприла и 25 мг гидрохлортиазид — Гх) производства компании «БРИСТОЛ МАЙЕРС СКВИББ, США. В течение 6 месяцев 2 группы по 25 больных АГ принимали один из представленных препаратов. К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 76% больных, лечившихся Нолипрелом®-форте и у 70% больных, принимавших Капозид®. САД снизилось на 9,4% и 10,1%, а ДАД — на 10,6% и 8,8% соответственно. Нолипрел®-форте достоверно превосходил Капозид® по степени снижения показателей ГЛЖ и соотношения толщины интима/медиа сонных артерий. Оба препарата показали в целом свою метаболическую нейтральность, но лечение Капозидом® сопровождалось достоверным ростом уровня мочевой кислоты на 39,6% [26].

За последние годы появилось несколько дженериков, содержащих такие же или похожие комбинации АГП, как и оригинальные препараты. Большим достоинством дженериков для российского фармацевтического рынка является их меньшая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом и, как следствие этого, большая доступность для населения.

Примером такого препарата является Рениприл ГТ (эналаприл + Гх) (Фармстандарт, Россия), который по своему составу схож с Ко-ренитеком® (MSD, США). Исследование проводили в течение 6 недель. Начальная доза Рениприла ГТ составляла 10/12,5 мг/сут., а Ко-ренитека® — 10/6,25 мг/сут. При необходимости доза удваивалась, а в случаях, когда не был достигнут целевой уровень АД, добавляли атенолол в дозе 25 мг/сут. Через 6 недель САД в группе принимавших Рениприл ГТ снизилось на 21,8 мм рт.ст., ДАД — на 10,8 мм рт.ст. В группе больных, лечившихся Ко-ренитеком®, АД снизилось на 23,8 и 13,5 мм рт.ст., соответственно. Целевой уровень АД через 6 недель лечения достигли 74% больных из группы Рениприла ГТ и 64% из группы Ко-ренитека®. Рениприл ГТ несколько чаще, чем оригинальный препарат вызывал побочные эффекты, которые, однако, не носили серьезного характера и были слабо или умеренно выраженными [27].

Эффективность Ко-ренитека® продемонстрирована в другом исследовании [28]. На фоне 16-недельного лечения целевой уровень АД был достигнут у 77% больных по САД и 69% по ДАД, а по обоим показателям — у 61% больных. Независимо от степени снижения АД уменьшилась экскреция альбумина с мочой, т.е. препарат обладал самостоятельным нефропротективным эффектом [28].

Блокатор рецепторов к ангиотензину II (БАР) + Д. Эффективность БАР отмечена в ряде крупных исследований: ELITE I-II (Evaluation of Losartan In The Elderly), LIFE, RAAS (Randomized Angiotensin receptor antagonist-ACE inhibitor Study), VALUE Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). Препараты класса БАР (сартаны) наиболее селективно и одновременно полно предотвращают вмешательство РААС в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. При этом БАР не только снижают АД, но и обладают выраженным органопротективным действием. Эффекты взаимодействия Д с БАР аналогичны таковым с ИАПФ.

В России наиболее часто используются фиксированные комбинации, в состав которых входит лозартан калия: Гизаар® (лозартан калия 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) производства МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. Швейцария; Лозап® Плюс (лозартан калия 50 мг + Гх 12,5 мг) производства ЗЕНТИВА, Чешская Республика. Клинических работ, посвященных изучению эффективности этой комбинации в настоящее время проведено немного. На фоне лечения Гизааром® нормализация САД регистрировалась в 75% и ДАД — в 65% случаев при «офисном» измерении, причем у больных с I ст. чаще, чем со II ст. АГ, а индекс ММЛЖ снизился на 11,5%. Уменьшение степени выраженности ГЛЖ не было связано с эффективностью АГТ [29].

Была отмечена эффективность Гизаара® в плане снижения АД (в большей степени ДАД), уменьшения вариабельности (Var) АД и улучшения показателей

МЦ, но не выявлено его преимущество перед лозартаном. Влияние на циркадный ритм АД отсутствовало [30]. При изучении дженерика Лозапа® Плюс наблюдалась нормализация циркадного ритма АД в 94% случаев в процессе 12-недельного лечения. Терапия этим препаратом привела к достоверному уменьшению таких показателей как САД, ДАД, Вар АД, скорость утреннего повышения САД и ДАД, альбуминурии [31].

Антагонист кальция (АК) + β -адреноблокатор (β -АБ). Такая комбинация АГП является одной из самых эффективных с точки зрения гемодинамического и метаболического взаимодействия [6]. Наиболее изученным препаратом является Логимакс® производства АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания, в состав которого входят фелодипин по 5 мг или 10 мг и метопролол по 50 или 100 мг. При сравнительном исследовании эффективности препарата с его отдельными компонентами было установлено, что Логимакс® снижал ДАД через 12 недель < 90 мм рт.ст. или на 10 мм рт.ст. от исходного уровня у 90% больных, в то время как фелодипин в режиме монотерапии у 71%, а метопролол — только у 64% больных [32].

В другой работе [33] эффект был получен через 10 недель лечения у 93,4% больных. При этом снижение Вар АД наблюдалось только у больных с исходным повышенным показателем. Лечение Логимаксом® не сопровождается изменением суточного профиля АД, он метаболически нейтрален и хорошо переносится [33,34]. Побочные эффекты встречаются значительно реже, чем при назначении фелодипина и метопролола в режиме монотерапии, и проявляются большей частью в первые 3-6 месяцев лечения с последующим уменьшением [35].

ИАПФ + АК

Эффект данной комбинации АГП связан с артериолодилатирующим действием АК и эффективным воздействием на РААС со стороны ИАПФ. В комбинации препараты данных классов дополняют и потенцируют клинические эффекты друг друга при одновременном уменьшении числа побочных эффектов. Наиболее часто в нашей стране используют препарат Тарка производства фирмы ЭББОТ, США, в

состав которого входят ИАПФ трандолаприл 2 мг и АК верапамил-SR 180 мг.

Тарка снижает АД в значительно большей степени, чем его компоненты. После 12 недель терапии ДАД снизилось на 13,2 мм рт.ст., в то время как на фоне трандолаприла на 10,9 мм рт.ст., а верапамила-SR только на 9,6 мм рт.ст. [36]. В исследовании EDICTA (Estudio en Diabetes de Control de Tension Arterial) с участием 715 больных СД 2 типа (СД-2) с АГ, которую не удавалось контролировать с помощью монотерапии. Через 8 недель лечения ДАД снизилось на фоне лечения Таркой на 5,7 мм рт.ст., в то время как при монотерапии АГП снижение ДАД составило 2,7 мм рт.ст. [37]. По сравнению с другими комбинациями АГП (атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг и лизиноприл 20 мг + Гх 12,5 мг) Тарка продемонстрировал сопоставимую эффективность — ДАД снижалось на 12,0-12,8 мм рт.ст. [38].

Тарка не оказывает существенного влияния на липидный профиль крови и значительно улучшает контроль за уровнем гликемии. В метаболическом отношении Тарка выгодно отличается от комбинации ИАПФ + Д, а также в большей степени, чем лизиноприл и атенолол уменьшает альбуминурию [39].

В последние годы получены данные о благоприятном воздействии рассматриваемой комбинации АГП на синтез оксида азота, т.е. на восстановление функции эндотелия.

На основании результатов исследований эффективности фиксированных комбинаций АГП при АГ можно сделать выводы:

Фиксированные комбинации АГП превосходят по своей эффективности все классы АГП, используемых в режиме монотерапии.

Наряду с антигипертензивным эффектом фиксированные комбинации АГП обладают независимым органопротективным действием, превосходящим влияние АГП в режиме монотерапии.

При назначении фиксированных комбинаций АГП возникает меньше побочных эффектов и метаболических расстройств, а также повышается приверженность пациентов проводимой терапии.

Литература

1. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология 2004; 11: 50-3.
2. Жуковский Г.С., Константинов В.В., Варламова Т.А. Артериальная гипертония: эпидемиологическая ситуация в России и других странах. РМЖ 2002; 1: 11-9.
3. Чазова И.Е. Артериальная гипертония. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. Сердце 2002; 5: 217-9.
4. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». Москва 2004.
6. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Фармакотерапия артериальной гипертонии: место фиксированных комбинаций лекарственных препаратов. Артер гипертенз 2003; 6: 218-20.
7. Антигипертензивный препарат Тарка — уникальная фиксированная комбинация. Материалы круглого стола. Кардиология 2004; 1: 95-104.
8. Materson BJ, 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 1993; 328: 914-21.
9. Philipp T, Anlauf M, Distler A, et al. Randomized, double-blind, multicentre comparison of hydrochlorothiazide, atenolol,

- nitrendipine, and enalapril in antihypertensive treatment: results of the HAME Trial Research Group. *BMJ* 1997; 315: 154-9.
10. Cramer JA. A patients outcomes. Consequens of intermittent treatment for hypertension: the case medication compliance and persistence. *Am J Manag Care* 1998; 11: 1563-8.
 11. Giererd X, Brierley H, Jachuck S, et al. The cjmpliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients. *J Hypertens* 2001; 19: 74.
 12. Леонова М.В., Мясоедова Н.В. Практические аспекты лечения АГ: эффективность и комплаентность. *РКЖ* 2003; 2: 66-71.
 13. Chlmers J, MacMahon S, Mancia G, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1009-60.
 14. Mallion JM, Chastang C, Unger P. Efficacy and safety of a fixed low-dose perindopril | indapamide combination in essential hypertension. A randomized controlled study. *Clin Ext Hypertens* 2000; 22: 23-32.
 15. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T. Long-term efficacy of a new, fixed very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor / diuretic combination as the first in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18: 327-37.
 16. Meyrier A, Dratwa M, Sennesael J. Fixed low-dose perendopril-indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1087-92.
 17. Forette B. Twelve-week noncjtrolled study of fixed combination of perindopril 2 mg / indapamide 0,625 mg in elderly hypertensive patients with harmacokinetic population approach. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 211-3.
 18. Chanudet X, Phong Chau N. Very-lowdose perindopril 2 mg / indapamide 0,625 mg combination gives higher reponse and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 4: 140A.
 19. Asmar R, London G, Benetos A, et al. The REASON project: blood pressure evaluation. *Am J Hypertens* 2001; 14: 115A.
 20. Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteretaion in hypertensive rats: effect treatment with a diuretic and ACE inhibitor. *Am J Hypertens* 2001; 14: 7-13.
 21. Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in strokeprone SHR. *Microvasc Res* 2000; 59: 243-54.
 22. Ishii M. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, and 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Nippon Rinsho* 2000; 58: 267-75.
 23. Hayakama H, Coffee K, Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effects of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997; 96: 2407-13.
 24. Mogensen CE, Vibjerri G, Halimi S, et al. Treatment based on low dose combination of perendopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic. *Am J Hypertens* 2002; 15: 21A.
 25. Маколкин В.И., Осадчий К.К., Гладышева Е.А. Влияние низкодозовой комбинации антигипертензивных препаратов на состояние микроциркуляции. *Кардиология* 2005; 2: 24-5.
 26. Капланов Т.Д., Иваненко В.В., Рязанцев Н.В. и др. Сравнительная оценка влияния комбинированных препаратов ингибитора АПФ и диуретика («Нолипрел-форте» и «Капозид») на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у больных артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 17-23.
 27. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А. Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазид: «Ренитек ГТ» и «Ко-ренитек» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 29-34.
 28. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Дмитриев В.В. и др. Комбинированная терапия гипертонической болезни умеренной и тяжелой формы течения. *Соп мед* 2003; 5: 258-61.
 29. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Синицин В.Е. и др. Эффективность гизаара у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка. *Артер гиперт* 2002; 2: 57-60.
 30. Подзолков В.И., Сон Е.А., Булатов В.А. и др. Клиническая эффективность лозартана калия и его комбинации с гидрохлортиазидом при гипертонической болезни. Влияние на состояние микроциркуляторного русла. *Кардиология* 2003; 11: 18-22.
 31. Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение препарата Лозап Плюс в антигипертензивной терапии. *РФК* 2006; 1: 18-24.
 32. Dahlof B, Jonsson L, Borgholst O, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press* 1993; 2: 37-45.
 33. Задонченко В.С., Хруленко С.Б. Логимакс в терапии больных артериальной гипертензией. Москва 2001; 48 с.
 34. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В. Эффективность и безопасность применения комбинированного препарата «Логимакс» у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2. *Артер гиперт* 2002; 3: 103-6.
 35. Hosie J, Dahlof B, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tablet. *Blood Press* 1993; 2: 46-50.
 36. Viskoper R. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study. *Current Ther Res* 1997; 58: 331-42.
 37. De la Figuera M, Born D, Simpson P, et al. A prospective comparison of therapeutical attitudes in hypertensive type 2 diabetics uncontrolled with monotherapy. The EDICTA study. *J Hypertens* 1999; 17: 203-5.
 38. Petrie JR, Hampton PR, Sventec PT, et al. Trandolapril does not affect insulin sensitivity in patients with essential hypertension and impaired glucose tolerance. *J Hypertens* 1997; 15: 1541-4.
 39. Bakris GL, Paraire M, Lennarz D, et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney International* 1996; 50: 1641-50.

Поступила 13/7-2007