

36. *Censori, B.* Doppler microembolic signals predict ischemic recurrences in symptomatic carotid stenosis / B. Censori, T. Partziguian, Z. Casto [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* — 2000. — Vol. 101. — P.327—331.
37. *Rapp, J.H.* Atheroemboli to the brain: Size threshold for causing acute neuronal cell death / J.H. Rapp, X.M. Pan, F.R. Sharp [et al.] // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — Vol. 32. — P.68—76.
38. *Кузнецов, А.Л.* Ишемический инсульт: риск церебральной эмболии при различных формах кардиальной патологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Л. Кузнецов. — М., 2002.
39. *Овечкин, А.М.* Профилактика послеоперационного болевого синдрома: патогенетические основы и клиническое применение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Овечкин. — М., 2000.
40. *Дамулин, И.В.* Когнитивные нарушения сосудистого генеза: клинические и терапевтические аспекты / И.В. Дамулин // *Трудный пациент.* — 2006. — № 7.
41. *Гнездицкий, В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / В.В. Гнездицкий. — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000. — 680 с.
42. *Зенков, Л.Р.* Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2004. — 358 с.
43. *Murkin, J.M, Marizke J.S., Buchan A.M. [et al.]* // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 110. — P.349—362.
44. *Замотаев, Ю.Н.* Клинические и психодинамические аспекты реабилитации больных после АКШ: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Н. Замотаев. — М., 2000.
45. *Baker, R.A.* Preoperative depression and mortality in coronary artery bypass surgery: Preliminary findings / R.A. Baker, M.J. Andrew, G. Schrader, J.L. Knight // *Austral. New Zealand J. Surgery.* — 2001. — Vol. 71 (3). — P.139—142.
46. *Rector, T.S.* Measurement of clinical efficacy in studies of heart failure [letter; comment] / T.S. Rector // *Circulation.* — 2000. — Vol. 97. — P.707.
47. *Guyatt, G.H.* Measurement of health-related quality of life in heart failure / G.H. Guyatt // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2001. — № 4 (suppl. A). — P.185A—191A.
48. *Либис, Р.А.* Качество жизни как критерий успешной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью / Р.А. Либис, Я.И. Коц, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // *Рус. мед. журн.* — 2000. — № 2. — С.84—87.
49. *Волков, В.С.* Особенности социально-психологического статуса больных хронической ишемической болезнью сердца / В.С. Волков, В.Ф. Виноградов // *Кардиология.* — 2001. — № 3. — С.15—16.

© С.Д. Маянская, Е.В. Малышева, Э.Б. Фролова, О.Ю. Михопарова, Л.И. Горнаева, 2011

УДК 616.12-008.331.1-085.225.1

## ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КОМБИНАЦИЙ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

**СВЕТЛАНА ДМИТРИЕВНА МАЯНСКАЯ**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии и ангиологии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» [e-mail: smayanskaya@mail.ru]

**ЕКАТЕРИНА ВАДИМОВНА МАЛЫШЕВА**, аспирант кафедры кардиологии и ангиологии

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» [e-mail: katyavrach@mail.ru]

**ЭЛЬВИРА БАКИЕВНА ФРОЛОВА**, зам. главного врача по лечебной работе Клинического госпиталя МВД МСЧ по РТ, Казань

**ОЛЬГА ЮРЬЕВНА МИХОПАРОВА**, зав. отделением функциональной диагностики Клинического госпиталя МВД МСЧ по РТ, Казань

**ЛИЯ ИЛЬГИЗОВНА ГОРНАЕВА**, зав. кардиологическим отделением Клинического госпиталя МВД МСЧ по РТ, Казань

**Реферат.** Существуют разные способы использования комбинированной терапии. Так, два препарата можно назначать последовательно, постепенно титруя дозу компонентов. После достижения целевого артериального давления (АД) подобранная комбинация может использоваться для длительной поддерживающей терапии. Поэтому фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы, являются особенно ценными для рационального лечения, эффективность которых наиболее точно оценивается с помощью показателей суточного мониторинга артериального давления.

**Ключевые слова:** фиксированная комбинация, суточное мониторирование артериального давления, эффективность.

## INFLUENCE OF FIXED ANTIHYPERTENSIVE COMBINATION ON INDICATORS OF AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING

**S.D. MAYANSKAYA, E.V. MALYSHEVA, E.B. FROLOVA, O.YU. MIKHOPAROVA, L.I. GORNAYEVA**

**Abstract.** There are different ways of combination antihypertensive therapy. In this case, drugs can be given consistently and gradually titrating their dose. After achieving the goal blood pressure level chosen combination of antihypertensive drugs can be used for long-term maintenance therapy of arterial hypertension. Therefore, the fixed combination of antihypertensive drugs with improved dosage forms are particularly important for rational treatment of arterial hypertension. Therapeutic efficacy of such drugs most efficiently assessed using ambulatory blood pressure monitoring.

**Key words:** fixed combination, ambulatory blood pressure monitoring, effective antihypertensive therapy.

**Введение.** Исходя из многофакторности патогенеза развития артериальной гипертензии (АГ), в настоящее время широко используют средства комбинированной антигипертензивной терапии. Поскольку в каждом

конкретном случае преобладает один из нескольких механизмов повышения АД, комбинированная терапия АГ обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с монотерапией [1, 2, 3, 4, 5].

Известно, что препараты монотерапии воздействуют на определенный механизм подъема АД, поэтому для поддержания необходимого антигипертензивного эффекта их нередко используют в максимальных терапевтических дозах. Более целесообразно, по мнению ряда авторов [3, 4, 6], применение двух и более препаратов с неоднотипным механизмом терапевтического действия, что позволяет снизить их дозировку и тем самым уменьшить отрицательное влияние на организм пациента. С другой стороны, подбор оптимального гипотензивного препарата — нередко довольно сложная задача, требующая довольно длительного времени для достижения желаемого гипотензивного эффекта. В противном случае это приводит к снижению комплаентности (приверженности больного к лечению), а значит и к повышению риска развития сердечно-сосудистых осложнений. При использовании гипотензивных препаратов в оптимальном сочетании заметно возрастает их терапевтический эффект, а значит комплаентность. В то же время клинико-инструментальное обоснованное применение средств комбинированной терапии при АГ позволяет снизить риск их суммарного побочного действия [7, 8].

Комбинированная антигипертензивная терапия особенно эффективна у пациентов с АГ, имеющих высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). При этом для снижения побочного действия препараты назначают в малых и средних терапевтических дозах, что позволяет также снизить гемодинамическую нагрузку на органы-мишени и тем самым предотвратить развитие ССО [9, 10].

Одна из первых фиксированных комбинаций, используемых в лечении АГ, стало сочетание *эналаприла с гидрохлортиазидом (ко-ренитек)*. По рекомендации секции артериальной гипертонии ВНОК была предложена многоцентровая международная открытая проспективная программа КЛИП-АККОРД (КЛИническая Программа Антигипертензивной Комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День).

В программу включено 6346 пациентов преимущественно с АГ II—III степени. Целевого уровня АД за 3 мес терапии ко-ренитеком по систолическому АД (САД) достигли 81% и по диастолическому АД (ДАД) — 88% больных. По данным суточным мониторирования АД (СМАД), за 3 мес лечения ко-ренитеком у взятых в программу 60 больных достоверно снизились уровни АД за сутки за счет дневных и ночных показателей. При этом частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не изменилась. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИГН статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время. В условиях терапии ко-ренитеком вариабельность АД не изменялась [11].

В двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании продолжительностью 12 нед — 15 мес была показана высокая эффективность фиксированной комбинации, сочетающей в себе ингибитор АПФ *лериндоприл* (2 мг) и диуретик *индапамид альфа* (0,625 мг) при АГ II—III степени у пожилых людей. При этом нормализация САД и ДАД оказалась в 68,8—74% случаев, а частота развития побочных эффектов достоверно не отличалась от плацебо [12].

При рандомизированном исследовании показана высокая эффективность периндоприла и индапамида, как комбинация препаратов стартовой терапии АГ по сравнению с антагонистом рецепторов к ангиотензину II лозартану (50 мг/сут) [13]. При этом в группе пациентов, принимающих комбинацию периндоприл + индапамид,

целевой уровень АД был достигнут в 75,4% случаев по сравнению с группой лозартана (в 60% случаев). Частота развития побочных эффектов в обеих группах больных оказалась статистически недостоверной.

В комплексном исследовании «СТРАТЕГИЯ», выполненном в Российских медицинских кардиологических центрах, было установлено, что комбинация *лериндоприл + индапамид* является высокоэффективным средством у пациентов с впервые выявленной АГ при неэффективной и неудовлетворительно переносимой антигипертензивной терапии. При этом за 16 нед терапии уровни САД и ДАД снижались на 13—27% с достижением целевого уровня АД в 87% случаев [14].

Одной из эффективных и безопасных для лечения АГ является комбинация иАПФ и антагонистов кальция. При этом терапевтическая результативность достигается, с одной стороны, выраженным вазодилатирующим действием антагонистов кальция, с другой — блокированием вазопрессорных эффектов РААС, что достигается назначением иАПФ. Этим требованием соответствует фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла с блокатором кальциевых каналов амлодипином в соответствующих дозировках 5 и 10 мг [15, 16].

В многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании HAMLET с применением комбинации *лизиноприл + амлодипин* в лечении больных АГ достигается положительный эффект более чем в 90% случаев [16]. При этом амлодипин усиливает сосудистое воздействие лизиноприла за счет блокады кальциевых механизмов вазоконстрикции, обеспечивая дополнительный гипотензивный эффект.

Согласно данным В.И. Маколкина (2007) [15], комбинация лизиноприла и амлодипина оказывает более существенное влияние на показатели среднесуточных САД и ДАД по сравнению с монотерапией этими препаратами. При этом наблюдается аддитивный органопротективный эффект от входящих в такую комбинацию компонентов.

При детальном анализе показателей СМАД обнаружено, что у больных с умеренной и тяжелой АГ комбинация лизиноприл и амлодипин не оказывает заметного влияния на циркадный ритм АД (дневные индексы, систолические и диастолические временные индексы) [17].

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании при анализе влияния комбинированной терапии фиксированными дозами *лозартана с гидрохлортиазидом* (50/12,5 мг/сут) на уровень АД было установлено достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД и через 6 нед от начала лечения. По данным СМАД, терапия лозартаном и гидрохлортиазидом способствовала снижению САД и ДАД в равной степени выраженное в дневное и ночное время. Целевой уровень АД в дневные часы был достигнут у 80% больных, а в ночные — у 75%, за 24 ч — у 80% больных. При этом показатели «нагрузки давлением» понижались для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время. Анализ показателей утренней динамики АД не выявил изменения исходно нормальных ВУП и СУП АД. Терапия лозартаном и гидрохлортиазидом не изменяла исходно нормальный суточный ритм АД и нормализовала его у больных с исходно недостаточной степенью ночного снижения АД [18].

Высокая гипотензивная активность комбинации *валсартан/ГХТЗ* в сравнении с монотерапией валсартаном

была подтверждена в дальнейших исследованиях у больных АГ. Фиксированная комбинация валсартана/ГХТЗ (160/12,5 и 160/25 мг) оказалась более эффективной в сравнении с монотерапией валсартаном (160 мг) у пациентов с неконтролируемой АГ. При этом с повышением дозы ГХТЗ наблюдался прямой дозозависимый гипотензивный эффект такой комбинации препаратов [19].

В исследовании VALOR изучалась терапевтическая активность комбинации валсартана/ГХТЗ (160/12,5 и 160/25 мг) в сравнении с монотерапией валсартаном (160 мг) у пациентов с умеренной и тяжелой АГ [20]. Через 4 нед лечения во всех наблюдаемых группах больных отмечалось достоверное снижение уровней САД и ДАД, причем максимальные сдвиги показателей зарегистрированы у больных, получавших комбинированную терапию.

В рандомизированном исследовании оценивалась гипотензивная активность комбинации валсартана/ГХТЗ в суточных дозах 160/12,5 мг у 17 242 пациентов с неконтролируемой АГ (среднее АД 165,4/95,8 мм рт.ст.) на фоне амбулаторного лечения [21]. Через 3 мес от начала лечения уровни САД и ДАД снижались в среднем на 27,0 и 13,7 мм рт.ст. соответственно. При этом наибольший терапевтический эффект регистрировался у ранее нелеченных пациентов, а также у пациентов с умеренной и тяжелой АГ. Положительный эффект от такой терапии выявлен у 78—87% пациентов.

В исследовании R. Fuenfstueck et al. (2005) оценивались эффективность и безопасность комбинации валсартана/ГХТЗ (160/25 мг) у пациентов, не достигших целевого АД на фоне лечения другими фиксированными комбинациями блокаторов рецепторов АП II и низких доз ГХТЗ [22]. Пациенты с АГ II—III степени в течение 4 нед получали лечение *кандесартаном/ГХТЗ* (16/12,5 мг) или *телмисартаном/ГХТЗ* (80/12,5 мг). Результаты показали, что уровень АД снижался соответственно на (14,3±11,3) и (7,5±3,9) мм рт.ст. Целевые значения АД были достигнуты в 26% случаев. При этом у 74% пациентов, не ответивших на комбинированную терапию *кандесартаном/ГХТЗ* (16/12,5 мг) или *телмисартаном/ГХТЗ* (80/12,5 мг), целевой уровень ДАД был достигнут на фоне терапии валсартаном/ГХТЗ (160/25 мг). Все используемые комбинации гипотензивных препаратов отличались хорошей переносимостью.

В исследовании Val-MARC 1 668 пациентов с АГ II степени получали терапию валсартаном (160 мг) или валсартаном/ГХТЗ (160/12,5 мг) 1 раз в день в течение 4 нед. Видимый антигипертензивный эффект наблюдался уже через 2 нед терапии и сохранялся в течение всего исследования. При этом более существенное снижение уровней САД и ДАД отмечалось в группе валсартана/ГХТЗ по сравнению с группой больных, получавших монотерапию валсартаном. Отмечена хорошая переносимость указанных препаратов. К побочным эффектам можно отнести головокружение, которое в группе комбинированной терапии встречалось несколько чаще (8,5% против 4,7%;  $p=0,002$ ) [23].

Проведена оценка эффективности и безопасности комбинации лозартана и гидрохлортиазида (50/12,5 мг) у больных АГ, имеющих высокие и очень высокий риск развития ССО. Согласно полученным результатам, через 2—4 нед наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД за сутки, день и ночь на фоне уменьшения суточной вариабельности, индексов времени и площади, а также величины утреннего повышения АД. Целевой

уровень САД и ДАД был достигнут соответственно у 83,3% и 90% пациентов. Комбинированное лечение приводило к уменьшению числа больных с гипертрофией миокарда, а также больных с нарушением диастолической функции левого желудочка [24].

В другом открытом проспективном рандомизированном исследовании гипотензивная активность и приверженность пациентов с АГ к лечению оценивались на фоне монотерапии лозартаном в дозе 50 мг и его фиксированной комбинации с диуретиком гидрохлортиазидом в дозе 50/12,5 мг. Через 4 нед монотерапии лозартаном в дозе 50 мг/сут установлено, что в целом по группе произошло снижение среднесуточного САД и ДАД, при этом нормализация этих показателей наблюдалась в 48—64% случаев. Результаты показали, что в интервале 4—8 нед произошло дополнительное снижение срСАД и срДАД, а целевого уровня АД достигли подавляющее большинство пациентов. По данным СМАД, за 8 нед лечения лозартаном и лозартаном и гидрохлортиазидом достоверно снижались дневные и ночные показатели САД и ДАД. При этом целевой уровень АД был достигнут в дневные часы у 80% больных, в ночные часы — у 72%, за 24 ч — у 88% больных. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ и ИПН через 8 нед лечения статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время. При этом вариабельность АД в различное время суток существенно не изменилась. При анализе величины и скорости утреннего подъема АД заметных сдвигов не наблюдалось, в то время как эти показатели достоверно уменьшались до 12 нед [25].

Необходимость выбора рациональных комбинаций двух антигипертензивных препаратов подтверждена программой ACCOMPLISH [26].

Согласно этой программе, комбинация иАПФ (безазеприла) с дигидропиридиновыми антагонистами кальция (амлодипина) оказалась более терапевтически эффективной, чем сочетание иАПФ и диуретика (гидрохлортиазида) у взятых для наблюдения 11 506 больных АГ с высоким риском ССО. К факторам риска в этом исследовании были отнесены инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, искусственная реваскуляризация миокарда.

Клиническими исследованиями установлено, что комбинация амлодипин + валсартан обладает аддитивной антигипертензивной активностью, снижая АД у больных с АГ в большей степени, чем каждый из компонентов отдельно.

Так, T. Philipp et al. (2007) [27] провели два международных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследования продолжительностью 8 нед для оценки эффективности комбинированной терапии амлодипином и валсартаном, применяемых в различных дозах 1 раз в сутки, по сравнению с монотерапией амлодипином или валсартаном у больных АГ I—II степени. Результаты показали, что эффективность лечения была наибольшей (в 91,3% случаев) при применении комбинации в максимальных суточных дозах (амлодипин 5 мг + валсартан 320 мг).

В исследовании EX-EFFeCTS (EXforge EFFicacy and Control in Treatment of Stage 2 hypertension) (Destro M. et al., 2008) [28] изучали эффективность комбинации амлодипин + валсартан по сравнению с амлодипином у пациентов с АГ II степени. Через 4 нед лечения снижение уровня среднесуточного САД в группе пациентов, получавших амлодипин + валсартан, была значимо

более выраженной по сравнению с группой амлодипина (30,1 и 23,5 мм рт.ст. соответственно;  $p < 0,0001$ ).

В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, проведенном D. Poldermans et al. (2007) [29], у пациентов с АГ II степени гипотензивную активность комбинации амлодипин + валсартан изучали в сравнении с комбинацией лизиноприл + гидрохлоротиазид. В конце периода наблюдения в обеих группах лечения было достигнуто существенное снижение как среднесуточной САД, так и среднесуточной ДАД. Степень эффективности лечения была сопоставимой в обеих терапевтических группах.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании R. Fogari et al. (2008) [30] сравнивали эффекты лечения комбинациями валсартан + амлодипин и ирбесартан + гидрохлоротиазид у пожилых пациентов с АГ. Согласно полученным результатам, обе комбинации достоверно снижают амбулаторное АД. В группе валсартан + амлодипин средние значения снижения САД/ДАД по интенсивности были сопоставимы с таковыми в группе ирбесартан + гидрохлоротиазид. При использовании обеих комбинаций значимо снижалось АД в положении сидя и лежа при отсутствии достоверных различий между обеими группами больных.

К несомненным преимуществам фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов относятся простота и комфортность приема для пациента, уменьшение частоты побочных эффектов и повышение комплаентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пшеницин, А.И. Суточное мониторирование артериального давления / А.И. Пшеницин, Н.А. Мазур // М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2007. — 216 с.
2. Kannel, W.B. Assessment of cardiovascular risk and choice of antihypertensive therapy / W.B. Kannel, R.S. Vasan // Curr. Hypertens. Rep. — 2004. — Vol. 6, № 5. — P. 143, 346—351.
3. Царева, В.М. Роль комбинированной терапии в лечении артериальной гипертензии / В.М. Царева, Н.Ю. Хозяинова // Кардиология. — 2009. — № 6. — С. 15—18.
4. Чазова, И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 3.
5. Карпов, Ю.А. Европейские рекомендации по артериальной гипертензии — главное событие 2007 г. / Ю.А. Карпов // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 20. — С. 1405—1409.
6. Padwal, R.S. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 1- blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk / R.S. Padwal, B.R. Hemmelgarn, N.A. Khan [et al.] // Can. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 25, №5. — P.279—286.
7. Germino, F.W. The management and treatment of hypertension / F.W. Germino // Clin. Cornerstone. — 2009. — Vol. 9, suppl 3. — P.27—33.
8. Чазова, И.Е. Принципы комбинированной терапии артериальной гипертензии / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Справочник поликлинического врача. — 2007. — № 11. — С. 23—28.
9. Желнов, В.В. Низкодозовая комбинированная терапия артериальной гипертензии / В.В. Желнов, Н.В. Петровская, И.С. Комарова // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 16. — С. 1049—1053.
10. Bakris, G.L. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker / G.L. Bakris // Clin. Hypertens. — 2008. — Vol. 10, № 1. — P.27—32.
11. Чазова, И.Е. КЛИП-АККОРД: полнодозовая фиксированная комбинация в лечении 6346 пациентов с артериальной гипертензией / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова // Consilium-medicum. — 2006. — Т. 1, № 3.
12. Castaigne, A. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 MG/indapamide 0.625 MG combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension / A. Castaigne, J. Chalmers, T. Morgan, [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. — 1999. — Vol. 21, № 7. — P.1097—1110.
13. Chanudet, X. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril/indapamide combination compared with losartan in the treatment of essential hypertension / X. Chanudet, M. De Champvallins // Int. J. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 55, № 4. — P.233—239.
14. Чазова, И.Е. Итоги российской программы «Стратегия»: применение фиксированной низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, И.П. Колос // Системные гипертензии. — 2009. — № 1. — С. 42—49.
15. Маколкин, В.И. Совершенствование комбинированной терапии — путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 1—3.
16. Фаршанг, Ч. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. Гипертензия и нефрология / Ч. Фаршанг // Журнал венгерского Общества гипертензии и нефрологии. — 2005. — Т. 8, № 2. — С. 72—78.
17. Савенков, М.П. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М.П. Савенков, С.Н. Иванов, И.Н. Окунева // Атмосфера. — 2009. — № 1. — С. 18—22.
18. Ратова, Л.Г. Сравнительная оценка антигипертензивного и кардиопротективного эффектов лозартана и его фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом / Л.Г. Ратова, Д.М. Атауллаханова, С.Н. Толпыгина, И.Е. Чазова // Consilium-medicum. — 2004. — Т. 6, № 2.
19. Mallion, J.M. Valsartan/hydrochlorothiazide is effective in hypertensive patients inadequately controlled by valsartan monotherapy / J.M. Mallion, R. Carretta, P. Trenkwalder [et al.] // Blood Press. — 2003. — Vol. 12. — P.36—43.
20. Lacourciere, Y. Antihypertensive efficacy and tolerability of two fixed-dose combinations of valsartan and hydrochlorothiazide compared with valsartan monotherapy in patients with stage 2 or 3 systolic hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, parallel-group trial / Y. Lacourciere, L. Poirier, D. Hebert [et al.] // Clin. Ther. — 2005. — Vol. 27. — P.1013—1021.
21. Abts, M. Blood pressure control with valsartan and hydrochlorothiazide in clinical practice: The MACHT Observational Study / M. Abts, V. Claus, M. Lataster // Blood Press. — 2006. — Vol. 15. — P.27—32.
22. Fuenfstueck, R. Efficacy and safety of combination therapy using high- or low-dose hydrochlorothiazide with valsartan or other Angiotensin-receptor blockers / R. Fuenfstueck, R.D. Hempel, A. Ansari [et al.] // Adv. Ther. — 2005. — Vol. 22, № 3. — P.263—267.
23. Ridker, P.M. For the Val-MARC Investigators. Valsartan, blood pressure reduction and C-reactive protein. Primary Report of the Val-MARC Trial / P.M. Ridker, E. Danielson, N. Rifai, R.J. Glynn // Hypertension. — 2006. — Vol. 48. — P.1—7.
24. Линчак, Р.М. Применение препарата ЛОЗАП-плюс в антигипертензивной терапии / Р.М. Линчак, К.М. Шумилова, А.Д. Мартынюк [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2006. — № 1.
25. Bramlage, P. Fixed-dose combinations of renin-angiotensin blocking agents with calcium channel blockers or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension / P. Bramlage // Expert. Opin. Pharmacother. — 2009. — Vol. 10, № 11. — P.1755—1767.
26. Avoiding Cardiovascular Events through COMBination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension. Benazepril plus

- amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson, M.A. Weber, G.L. Bakris [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P.2417—2428.
27. *Philipp, T.* Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension / T. Philipp, T.R. Smith, R. Glazer [et al.] // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29(4). — P.563—580.
28. *Destro, M.* Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study / M. Destro, A. Luckow, M. Samson [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — № 2(4). — P.294—302.
29. *Poldermans, D.* Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension / D. Poldermans, R. Glazes, S. Kargiannis // *Clin. Ther.* — 2007. — Vol. 29(2). — P.279—289.
30. *Fogari, R.* Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients / R. Fogari, A. Zoppi, A. Mugellini // *J. Am. Soc. Hypertens.* — 2008. — № 2(4). — P.294—302.