

## НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРИФАМА® В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

В.В. Силуянов\*

Гомельский государственный медицинский университет

\*Контактная информация. Тел.: +375 29 734 30 97, e-mail: gsmu@gsmu.by

## THE NEW FIXED COMBINATION IN TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: ARIFAM® USING IN AMBULANCE PRACTICE

V.V. Siluyanov\*

Gomel State Medical University

\*Corresponding author. Tel.: +375 29 734 30 97, e-mail: gsmu@gsmu.by

Представлены результаты лечения пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска фиксированной комбинацией индапамида медленного высвобождения и амлодипина (Арифам®, Les Laboratoires Servier). Отмечена высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность Арифам® у данной категории лиц.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, индапамид, амлодипин

### KEYWORDS

arterial hypertension, combination antihypertension therapy, indapamide, amlodipine

The results of use fixed combination of thiazide diuretic indapamide slow release and amlodipine (Arifam®, Les Laboratoires Servier) in patients with hypertension at high and very high risk are presented. Arifam® high efficiency, good tolerance and safety are noted in given groups of patients.

**Введение.** В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является неинфекционной пандемией в экономически развитых странах и регистрируется приблизительно у каждого четвертого взрослого человека. По частоте встречаемости АГ занимает первое место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний и выступает главным фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности во всем мире.

Адекватное лечение АГ – важнейшая задача, стоящая перед современной медициной. Во всем мире, несмотря на простоту диагностики заболевания и наличие большого количества хорошо изученных и переносимых препаратов, имеет место недостаточный уровень эффективного лечения (достижения целевого уровня артериального давления (АД) < 140/90 мм рт. ст.). Редко в какой стране эффективность достигает 50 % [1]. Так, по результатам первого этапа большой эпидемиологической программы ЭССЕ-РФ, в Российской Федерации эффективно лечатся лишь 14,4 % мужчин и 30,9 % женщин [2]. Максимальный показатель нормализации АД достигнут в США: в лучшем случае он составляет 30–45 % [3], а эффективная гипотензивная терапия среди пациентов с АГ во Франции – 24 %, Канаде – 22 %, Италии – 9 %, Египте – 8 %, Великобритании – 6 %, Китае – 3 %, Польше – 2 % [4]. В большинстве других стран эффек-

тивный контроль АД колеблется в пределах 5–10 %. Статистические данные США за 2010 г. показали, что даже 50 % эффективный контроль АД не может затормозить темпы распространения АГ [5].

Неадекватный контроль АД признан экспертами Всемирной организации здравоохранения основной причиной смертности как в экономически развитых, так и в развивающихся странах [6].

В результате проведенных многочисленных рандомизированных исследований показано, что без эффективного контроля уровня АД невозможно добиться значительного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [7].

Снижение диастолического АД (ДАД) в течение длительного времени на 5–6 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на 32–40 %, ишемической болезни сердца (ИБС) – на 20–25 %, а снижение АД на 13/6 мм рт. ст. – к уменьшению частоты развития инфаркта миокарда на 16 %, ОНМК – на 40 % [8]. Адекватный контроль АД уменьшает риск развития инфаркта миокарда на 20–25 % и сердечной недостаточности на 50 % [9].

Метаанализ 61 проспективного наблюдательного исследования показал, что снижение АД на популяционном уровне всего на 2 мм рт. ст. обеспечивает



уменьшение риска смерти от ИБС на 7 %, а от инсульта – на 10 % [10]. В ряде исследований, в частности HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), доказано, что риск фатальных осложнений минимален при снижении АД у пациентов с АГ < 140/90 мм рт. ст. [1].

Достижение целевого АД у пациентов с АГ – главное условие снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности от них. Длительное время стандартом медикаментозного лечения АГ считалось назначение одного антигипертензивного препарата с постепенным увеличением его дозы до достижения клинического эффекта [12]. Однако монотерапия была эффективна лишь у 30–50 % пациентов даже при АГ 1–2 ст. [13] и часто вызывала дозозависимые побочные эффекты. При этом увеличение дозы нередко приводило к незначительному усилению антигипертензивного эффекта и резкому повышению частоты побочных реакций [14], что существенно ухудшало качество жизни и сопровождалось снижением приверженности к лечению вплоть до прекращения приема лекарственного средства [15].

В крупных клинических исследованиях для достижения целевого уровня АД большинству пациентов требовалось проведение комбинированной терапии из 2 и более препаратов. Так, в исследовании SHEP число таких лиц составило 45 %, MAPHY – 48,5 %, ALLHAT – 62 %, STOP-HYPERTENSION – 66 %, INVEST – 80 %, LIFE – 92 % [16]. В исследовании ASCOT-BPLA для достижения целевого уровня АД потребовалось в среднем 2,2 гипотензивных препарата [17].

Повседневная клиническая практика показывает необходимость назначения нескольких лекарственных средств для достижения целевого уровня АД. По результатам работы отдела системных гипертензий НИИ им. А.Л. Мясникова РК НПК МЗ РФ, только 33 % лечившихся пациентов с АГ нуждались в монотерапии, у 22 % для достижения целевого АД требовалось 2, а у 25 % – 3 препарата. В 10 % случаях эффективный контроль АД достигался при назначении 4 лекарственных средств, а в 2 % имела место комбинированная терапия из 5 гипотензивных препаратов.

Таким образом, в настоящее время комбинированная терапия – приоритетное направление в терапии АГ, особенно при лечении заболевания с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями. Метаанализ 42 плацебо-контролируемых исследований с включением 11 тысяч пациентов показал, что эффективность комбинированной терапии превышает эффективность монотерапии [18].

Комбинированная терапия АГ обладает рядом преимуществ перед монотерапией: влияние на разные звенья патогенеза и прогрессирования АГ, возможность избежать «эффекта ускользания», нивелирование неблагоприятных действий каждого препарата, более эффективная органопротекция, допустимость применения низкодозовых комбинаций, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [19]. При проведении комбинированной терапии целесообразно назначение фиксированных комбинаций, что отраже-

но как в отечественных, так и зарубежных рекомендациях по АГ [20, 21]. Фиксированные комбинации имеют ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с произвольной комбинированной терапией несколькими препаратами. Фиксированная комбинация всегда будет рациональной, является простой в назначении и титровании дозы, обеспечивает максимальный антигипертензивный эффект за счет оптимального подбора препаратов, обуславливает лучшее органопротективное действие и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Дополнительное достоинство фиксированных комбинаций – снижение затрат на лечение, так как их использование дешевле, чем раздельное назначение отдельных компонентов в тех же дозах. Терапия фиксированными комбинациями позволяет сократить количество принимаемых лекарственных средств, что значительно повышает приверженность пациентов к лечению [21].

В 2016 г. на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появилась новая антигипертензивная фиксированная комбинация, состоящая из тиазидоподобного индапамида медленного высвобождения и амлодипина, – Арифам®. Данный препарат зарегистрирован в двух дозировках 1,5/5 и 1,5/10 мг, где первая цифра означает дозу индапамида, вторая – амлодипина.

**Цель исследования** – оценка эффективности, переносимости и безопасности лечения Арифамом® у пациентов с АГ высокого и очень высокого риска в амбулаторных условиях.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 45 человек в возрасте от 19 до 79 лет (средний возраст  $58,6 \pm 14,2$  года), из них женщин – 33 (73,3 %), мужчин – 12 (26,7 %). Наибольшее количество пациентов – 21 (46,2 %) – относились к возрастной категории 61–69 лет, 12 (26,6 %) – 50–60 лет. У всех пациентов была АГ 2–3 ст. (классификация ВОЗ/МОАГ, 1999) с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Длительность заболевания – от 3 до 24 лет (в среднем  $16,2 \pm 4,8$  года). В исследование не включались лица с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, хронической сердечной недостаточностью 3-го функционального класса и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, с перенесенными в течение последних 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, симптоматическими гипертензиями, клапанными поражениями сердца. У части пациентов наблюдались следующие сопутствующие заболевания: ИБС – у 30 (66,6 %), сахарный диабет 2 типа – у 10 (22,2 %), 2 (4,4 %) перенесли в прошлом инфаркт миокарда, 2 (4,4 %) – инсульт, 3 (6,6 %) – транзиторную ишемическую атаку.

При включении в исследование пациенты с ИБС продолжали принимать антиагреганты, статины, при необходимости нитраты, а пациенты с СД – сахароснижающие препараты. В течение 2 дней перед началом исследования исключалась любая антигипертензивная терапия. Затем всем пациентам назначался Арифам®

Показатель	Исходно	15 дней	30 дней	60 дней
САД мм рт. ст.	170,6 ± 3,4	140,2 ± 3,8*	136,2 ± 3,6*	136,0 ± 2,4*
ДАД мм рт. ст.	105,5 ± 2,8	92,2 ± 2,6*	88,8 ± 1,4*	86,8 ± 2,2*
ЧСС в минуту	70,4 ± 2,4	72,4 ± 2,6	73,6 ± 2,8	73,6 ± 2,2

\*p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

1 раз в день, причем стартовая доза зависела от степени АГ, количества и вида принимаемых ранее препаратов, сопутствующей патологии. На всех этапах наблюдения в течение 2 месяцев контролировались офисное и домашнее АД, частота пульса и частота сердечных сокращений (ЧСС) при визитах к врачу. Обязательное условие – ежедневный контроль АД и пульса в домашних условиях. С этой целью пациенты вели специальный дневник, где отмечали показания АД, измеренного 2 раза в день (утром и вечером), и частоту пульса.

АД во время каждого визита определяли в кабинете врача в первой половине дня по методу Короткова в положении пациента сидя через 5 мин отдыха трижды с расчетом среднего значения.

За время наблюдения каждый пациент совершил 4 амбулаторных визита к врачу. При первом визите оценивалось клиническое состояние, измерялись АД и ЧСС, назначался Арифам® в выбранной стартовой дозе. При втором визите (через 15 дней) после начала приема Арифам® оценивалось клиническое состояние, измерялись АД и ЧСС, контролировались результаты домашнего мониторингирования АД и частоты пульса (по данным дневников пациента), уточнялась переносимость лечения (наличие нежелательных явлений), при необходимости корректировалась доза препарата. При третьем и четвертом визитах (через 30 и 60 дней соответственно) оценивалось также клиническое состояние пациента, измерялись АД и ЧСС, контролировалась безопасность и переносимость терапии, оценивалась приверженность к лечению.

Эффективность лечения оценивалась по данным офисного и домашнего АД. Целевым уровнем считали АД < 140/90 мм рт. ст.

Переносимость Арифам® оценивали по трем уровням: отличная (отсутствие побочных эффектов в течение всего периода исследования), хорошая (побочные эффекты преходящего характера, не требующие отмены препарата), неудовлетворительная (побочные эффекты, требующие полной отмены лекарственного средства).

Полученные результаты обрабатывались методами вариационной статистики. Достоверность межгрупповых различий средних величин оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при p < 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Исследование закончили все 45 пациентов. До включения они полу-

чали следующие антигипертензивные препараты: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – 36 человек (80 %), блокаторы к рецепторам ангиотензина 2 (БРА) – 12 (26,6 %), бета-адреноблокаторы (БАБ) – 25 (55,5 %), антагонисты кальция (АК) – 21 (48,3 %), диуретики – 27 (60 %). Комбинированную терапию из 2 препаратов получали 28 пациентов (62,2 %), из 3 – 8 (17,7 %). При этом предшествующая терапия была эффективной только у 11 (24,4 %). Нерегулярно принимали гипотензивную терапию 25 человек (55,5 %).

В соответствии с протоколом исследования стартовая доза Арифам® выбиралась в зависимости от клинического состояния пациента, наличия сопутствующей патологии. В результате Арифам® был назначен в стартовой дозе 1,5/5 мг 28 пациентам (62,2 %), 1,5/10 мг – 17 (37,8 %). В последующем коррекция дозы с 1,5/5 до 1,5/10 мг проводилась у 14 человек (31,1 %). 31 пациент (68,9 %) продолжал прием лекарственного средства в стартовой дозе.

Динамика офисного САД, ДАД и ЧСС за период наблюдения приведена в табл. 1.

Анализ динамики показателей АД во время визитов пациентов выявил достоверное снижение АД через 15 дней: САД – на 30,4 мм рт. ст. (–17,8 %), ДАД – на 13,3 мм рт. ст. (–12,6 %) при отсутствии динамики ЧСС.

Результаты офисного измерения АД через 30 и 60 дней показали его дальнейшее достоверное снижение. К концу наблюдения офисное САД снизилось на 34,6 мм рт. ст. (–20,3 %), а офисное ДАД – на 18,7 мм рт. ст. (–17,7 %) по сравнению с исходными показателями. Показатели ЧСС достоверно не изменились.

Домашнее измерение АД заслуживает особого внимания, так как позволяет более объективно судить о динамике АД. Целесообразно отметить определенные преимущества домашнего мониторингирования АД. Измерение АД в привычных домашних условиях дает возможность исключить определенный стрессовый фактор при посещении врача в лечебном учреждении, что в некоторых случаях может привести к повышению АД («гипертензия белого халата»). Дневное (утром и вечером) измерение АД позволяет оценить динамику АД в утренние и вечерние часы, что дает возможность оценить стабильность проводимой антигипертензивной терапии в течение суток, оценить вариабельность АД в разные дни. Регулярное дневное мониторингирование АД и пульса проводилось

Таблица 2

Динамика домашнего мониторинга САД, ДАД и пульса при приеме Арифам®

Показатель	Исходно	15 дней	30 дней	60 дней
Среднее САД утром	168,4 ± 3,0	138,8 ± 4,0*	136,6 ± 3,0*	132,8 ± 6,0*
Среднее ДАД утром	102,2 ± 4,0	90,4 ± 4,2*	86,4 ± 2,0*	84,4 ± 3,8*
Среднее САД вечером	164,2 ± 4,2	136,8 ± 3,0*	134,8 ± 4,2*	130,8 ± 4,0*
Среднее ДАД вечером	100, ± 3,2	89,2 ± 2,4*	88,2 ± 2,4*	86,2 ± 2,6*
Среднее суточное САД	166,3 ± 3,6	137,2 ± 3,5*	135,7 ± 3,6*	131,8 ± 5,0*
Среднее суточное ДАД	101,3 ± 3,6	89,8 ± 3,3*	87,3 ± 2,2*	85,3 ± 3,2*
Средняя частота пульса утром	70,2 ± 4,8	72,2 ± 2,8	71,2 ± 4,0	70,4 ± 4,0
Средняя частота пульса вечером	72,2 ± 4,0	70,0 ± 2,2	73,2 ± 3,0	73,2 ± 4,2
Средняя суточная частота пульса	71,2 ± 4,4	71,1 ± 5,0	72,2 ± 3,5	71,8 ± 4,1

\*p < 0,05 по сравнению с исходными показателями.

в табл. 2. Во избежание факторов случайности (влияние метеофакторов, кратковременный прием других препаратов) при оценке итоговых показателей в конце каждого периода наблюдения определяли средние показатели домашнего мониторинга АД и пульса за последние 3 дня.

Полученные по дневникам пациентов данные показывают достоверно значимое снижение домашнего АД как в утреннее (САД на 21,1 %, ДАД на 17,4 %), так и в вечернее время (САД на 20,3 %, ДАД на 14,1 %) к концу исследования. К окончанию срока наблюдения среднесуточное домашнее САД достоверно снизилось на 20,7 %, а ДАД – на 15,7 %. В то же время по результатам домашнего мониторинга достоверных изменений пульса в течение срока наблюдения по сравнению с исходными показателями не выявлено.

К концу периода исследования (60 дней) целевое САД было достигнуто у 38 пациентов (84,4 %), целевое ДАД – у 39 (86,6 %).

Следует отметить, что уже через 30 дней при контроле во время визитов офисное АД снизилось на 34,4/16,7 мм рт. ст., а среднее его значение составило 136,2/88,8 мм рт. ст., что соответствовало целевым показателям. По анализам дневников пациентов через 30 дней среднесуточное АД снизилось на 30,6/14,0 мм рт. ст. и составило 135,7/87,3 мм рт. ст., что также соответствовало целевым показателям. Высокое число пациентов, через 30 дней достигших целевого уровня АД (по САД – 36 человек – 80 %, по ДАД – 37 лиц – 82,2 %), свидетельствует о выраженном антигипертензивном эффекте Арифам®. Высокая эффективность Арифам® в лечении АГ обусловлена наличием входящих в него компонентов.

Диуретики являются одним из основных классов лекарственных средств, применяющихся для лечения АГ. В течение многих десятилетий они используются как в качестве монотерапии, так и в качестве комбинированного лечения АГ.

В группе диуретиков особое место занимает индапамид с модифицируемым высвобождением в дозе 1,5 мг – Арифон® ретард. Он является тиазидоподобным диуретиком, фармакологические свойства которого специально адаптированы для лечения АГ. Индапамид ретард обеспечивает антигипертензивный эффект за счет уменьшения вазоконстрикции, которая обусловлена повышением реактивности сосудов из-за высокого содержания в их стенке натрия в ответ на действие вазопрессорных факторов (катехоламины, ангиотензин 2, тромбосан А2 и др.), а также вследствие снижения периферического сосудистого сопротивления у пациентов с АГ [22, 23].

Сосудистая вазодилатация при приеме индапамида происходит под влиянием двух синергичных процессов. Во-первых, у пациентов почечный салуретический эффект устраняет перегрузку сосудистой стенки натрием. Во-вторых, индапамид увеличивает синтез простагландина Е2, вырабатываемого почками, и простаглицлина, вырабатываемого эндотелиальными клетками сосудов. Данные эффекты приводят к активности депрессорного звена калликреин-кининовой системы [24]. Индапамид единственный из диуретиков обладает первичным вазодилатирующим эффектом, который развивается вследствие уменьшения поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов [25].

Таким образом, индапамид имеет свойства как классического тиазидного диуретика, так и антагониста кальция, что и предопределяет его высокую эффективность и органопroteкцию при АГ.

Лекарственная форма индапамида SR (SR – sustained release) с замедленным высвобождением Арифон® ретард благодаря специальному гидрофильному матриксу обладает ровным фармакокинетическим профилем, что позволяет равномерно распределять высвобождение 70 % индапамида на протяжении 16 ч и приводит к стабильному антигипертензивному эффекту [26]. После приема препара-



та в крови отсутствует быстрое увеличение концентрации активного начала, которое может приводить к развитию побочных явлений, а эффективная терапевтическая концентрация лекарственного средства сохраняется в плазме в течение 24 ч [25]. Применение индапамида ретарда у пациентов с АГ сглаживает раннее утреннее пиковое повышение АД, которое является опасным в развитии сердечно-сосудистых осложнений [27].

Дополнительный благоприятный потенциал имеет добавление к индапамиду ретарду амлодипина. Высокая антигипертензивная эффективность амлодипина в качестве моно- и комбинированной терапии АГ была продемонстрирована в многочисленных сравнительных исследованиях. Амлодипин оказывает гипотензивное воздействие за счет периферической вазодилатации, в основе которой лежат несколько механизмов. Амлодипин не только блокирует медленные кальциевые каналы, что приводит к снижению внутриклеточной гиперкальциемии, но и потенцирует высвобождение эндотелиальными клетками оксида азота (NO), который является мощным природным вазодилататором, а также усиливает высвобождение брадикинина [28].

Антигипертензивный эффект амлодипина характеризуется положительным влиянием на суточный профиль АД, что приводит к нормализации суточно-ночного ритма АД при его нарушении [20].

Важное свойство амлодипина – эффективное снижение САД. САД в большей степени, чем ДАД является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным исследования MRFIT, именно уровень САД выступает предиктором смер-

ности от инсульта и сердечной недостаточности [30]. В плацебо-контролируемом исследовании TOMHS было показано, что амлодипин вызывает более значительное снижение САД, чем эналаприл, доксазозин, хлорталидон и ацебутолол [31].

В результате двухмесячной терапии отмечалась следующая переносимость лекарственного средства: отличная (отсутствие побочных эффектов) – у 42 пациентов (91,1 %), хорошая (преходящие или слабовыраженные нежелательные явления) – у 4 (8,9 %). Случаев неудовлетворительной непереносимости (выраженные побочные явления, требующие отмены препарата) не наблюдалось. Из нежелательных явлений преходящего характера имели место отеки лодыжек – 2 пациента (4,4 %), сердцебиение – 1 (2,2 %), головная боль – 1 (2,2 %).

Определенный интерес вызвал опрос пациентов об эффективности проводимого лечения Арифамом®. По мнению 43 человек (95,5 %), эффективность препарата хорошая, только 2 пациента (4,5 %) расценили эффективность как удовлетворительную.

#### Выводы:

1. Фиксированная лекарственная комбинация индапамида медленного высвобождения и амлодипина (Арифам®, Les Laboratoires Servier, Франция) обладает высокой антигипертензивной эффективностью у пациентов с АГ 2–3 ст. с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

2. Арифам® хорошо переносится и безопасен при длительном применении.

3. Лекарственное средство Арифам® показано для лечения пациентов с АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Звартау Н.И., Коиради А.О. Интервенционные подходы к лечению артериальной гипертензии // *Артериал. гипертензия*. 2015; 21 (5): 450–458.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // *Кардиология*. 2014; 10: 4–12.
3. Суркова Е.А., Дупляков Д.В. Выбор препарата для лечения артериальной гипертензии: эффективность, побочные эффекты и приверженность больных к лечению // *Эффект. фармакотерапия: кардиология и ангиология*. 2012; 2: 18–23.
4. Кириченко Л.Л., Королев А.П., Гацура С.В. и др. Применение комбинированных препаратов при антигипертензивной терапии // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2007; 6 (6): 103–108.
5. Prugger G., Kellu, Wellmann J. et al. Blood pressure control in knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EuroASPIRE 3 survey // *J. Hypertension*. 2011; 29 (8): 1641–1648.
6. Ezzaty M., Lopez A., Rodgers A. et al. Comparative Quantification of Health Risks Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
7. Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии // *Рус. мед. журн.* 2011; 26: 1568–1571.
8. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // *Сердце*. 2005; 4 (3): 120–127.
9. 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. Hypertension*. 2009; 27: 2121–2158.
10. Индусова Е.В., Макаров С.А., Огарков М.Ю. и др. Медико-социальные аспекты приверженности лечению артериальной гипертензии у работников промышленных предприятий // *Системные гипертензии*. 2012; 2: 34–37.
11. Handson L., Zanchetty A., Carruthers P.S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial // *Lancet*. 1998; 351: 1755–1762.
12. Papademetriou V., Prusant L.M., Weber M. et al. Low-dose combination therapy in the management of hypertension // *Primary Cardiology*. 1995; 21: 29–31.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // *Системные гипертензии*. 2010; 3: 3–25.
14. Brunner H.R., Menbard J., Waerber B. et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations // *J. Hypertension*. 1990; 8: 3–11.
15. Epstein M., Bakiers G. Newer approaches to antihypertensive therapy: use of fixed-dose combination therapy // *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 1969–1978.
16. Остроумова О.Д., Шапошник И.И., Пауков С.В. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: что нового? // *Рус. мед. журн.* 2007; 15 (20): 1466–1471.
17. Dahlurff B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regime of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendrofluazide as required in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood controlled Trial // *Lancet*. 2005; 366: 895–906.



18. World D.S. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials // *Am. J. Med.* 2009; 122 (3): 25–29.
19. Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления // *Системные гипертензии.* 2015; 10 (3): 25–29.
20. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии: нац. рекомендации. Минск, 2010.
21. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // *Системные гипертензии.* 2010; 7 (3): 5–26.
22. Grimm M., Weidmann P., Meier A. et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide // *Br. Heart J.* 1998; 6: 40–49.
23. Bataillard A., Schiavi P., Sassard J. Pharmacological properties of indapamide: rational for use in hypertension // *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37 (Suppl.): 712.
24. Недогода С.В. Диуретики при артериальной гипертензии. М.: Изд-во МАИ, 2008. 175 с.
25. Robinson D.M., Wellington K. Indapamide sustained release: a review of its use in the treatment of hypertension // *Drugs.* 2006; 66 (2): 257–271.
26. Baguet J.P., Legollicier B., Anguier P. et al. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure // *Clin. Drug Investig.* 2007; 27 (11): 735–753.
27. Остроумова О.Д., Зыкова Л.А., Шорикова Е.Г. и др. Диуретики при лечении артериальной гипертензии // *Consilium Medicum.* 2009; 10: 10–13.
28. Лупанов В.П. Амлодипин и его дженерики в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Рус. мед. журн.* 2010; 22 (22): 1322–1326.
29. Галявич Л.С. Амлодипин при лечении артериальной гипертензии // *Систем. гипертензии.* 2009; 2: 7–8.
30. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Mortality after 10 years for hypertensive participants in the MRFIT // *Circulation.* 1990; 82: 1616–1628.
31. Neaton J.D., Grimm R.H., Prineas R.J. et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results // *JAMA.* 1993; 270: 713–724.

Поступила 11.10.2016