

Силуянов В.В.

Гомельский государственный медицинский университет, Филиал № 2 Гомельской центральной городской поликлиники, Гомель, Беларусь

Silyuanov V.

Gomel State Medical University, Branch № 2 of Gomel central town polyclinic, Gomel, Belarus

Комбинированная терапия артериальной гипертензии в амбулаторной практике: место Ко-Амлессы

Combined treatment of arterial hypertension in ambulatory practice: focus on Co-Amlessa

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом и амлодипином (препарат Ко-Амлесса) у пациентов с артериальной гипертензией высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска в амбулаторных условиях.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов с артериальной гипертензией. Все пациенты получали препарат Ко-Амлесса. Стартовая доза препарата назначалась в зависимости от клинического состояния пациента, уровня АД и сопутствующей патологии. Общая продолжительность терапии составила 3 месяца. В исследовании оценивалась динамика офисного и домашнего АД, частоты сердечных сокращений.

Результаты и обсуждение. Трехмесячная терапия Ко-Амлессой привела к достоверному снижению АД у пациентов с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. К концу исследования офисное САД снизилось с $172,5 \pm 5,4$ до $132,2 \pm 4,7$ мм рт. ст., $p < 0,05$, а офисное ДАД снизилось от $106,2 \pm 5,2$ до $82,4 \pm 4,2$ мм рт. ст. Домашнее среднее утреннее САД снизилось с $168,2 \pm 4,0$ до $128,0 \pm 2,0$ мм рт. ст. Домашнее среднее утреннее ДАД снизилось с $102,2 \pm 4,2$ до $83,2 \pm 4,2$ мм рт. ст. Домашнее среднее вечернее САД снизилось с $166,2 \pm 4,8$ до $126,2 \pm 3,0$ мм рт. ст., а домашнее среднее вечернее ДАД снизилось с $100,2 \pm 3,2$ до $80,2 \pm 4,0$ мм рт. ст.

Выводы. Фиксированная комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина (препарат Ко-Амлесса) обладает высокой антигипертензивной эффективностью у пациентов с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. Отмечается хорошая переносимость и безопасность Ко-Амлессы у данной категории пациентов.

Ключевые слова: Ко-Амлесса, артериальная гипертензия, антигипертензивная эффективность, периндоприл, идапамид, амлодипин.

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy and tolerance of fixed-dose combination of perindopril, indapamide and amlodipine (Co-Amlessa) in patients with arterial hypertension of high and very high cardiovascular risk in outpatient setting.

Subjects and methods. The investigation trial enrolled 30 outpatients with arterial hypertension. All patients received Co-Amlessa. Start dose of medication depended on clinical condition of patient,

level of arterial pressure and comorbidity. Duration of the therapy was 3 month. The investigation evaluated changes of office and home blood pressure and heart rate.

Results. Three-month therapy with Co-Amlessa caused a significant lowering of blood pressure in patients with arterial hypertension with high and very high cardiovascular risk. At the end of the investigation office Systolic Blood Pressure (SBP) decreased from $172,5 \pm 5,4$ to $132 \pm 4,7$ mm, $p < 0,05$, Hg and Diastolic Blood Pressure (DBP) decreased from $106,2 \pm 5,2$ to $82,4 \pm 4,2$ mm Hg. Home average morning SBP decreased from $168,2 \pm 4,0$ to $128,0 \pm 2,0$ mm Hg. Home average morning DBP decreased from $102,2 \pm 4,2$ to $83,2 \pm 4,2$ mm Hg. Home average evening SBP decreased from $166,2 \pm 4,8$ to $126,2 \pm 3,0$ mm Hg. Home average evening DBP decreased from $100,2 \pm 3,2$ to $80,2 \pm 4,0$ mm Hg.

Conclusion. Fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine (Co-Amlessa) showed a good antihypertensive efficiency in patients with arterial hypertension with high and very high cardiovascular risk. Safety and good tolerance of Co-Amlessa are noted in given groups of patients.

Keywords. Arterial hypertension, Perindopril, Indapamide, Amlodipine, Co-Amlessa, antihypertensive efficiency.

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность, а также цереброваскулярных заболеваний (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и хронической болезни почек [1].

Показано, что АГ является причиной 54% случаев инсультов и 47% случаев ИБС [2]. При остром ИМ АГ встречается в 85%, при постинфарктном кардиосклерозе – в 67%, при остром нарушении мозгового кровообращения – в 95%, а при сочетании инфаркта и инсульта – в 91% случаев, при хронической почечной недостаточности – в 72% случаев [3].

Нормализация артериального давления (АД) приводит к уменьшению риска развития ИМ на 20–25%, сердечной недостаточности – на 50%, инсульта на – 35–40% [4].

Метаанализ 61 проспективного наблюдательного исследования показал, что снижение АД на популяционном уровне на 2 мм рт. ст. обеспечивало уменьшение риска смерти от ИБС на 7%, а от инсульта – на 10% [5].

Основной целью лечения пациентов с АГ является максимальное снижение риска развития ее осложнений. Для достижения этой цели необходимо снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) поражения органов-мишеней, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых, церебральных и почечных заболеваний [5].

Однако эффективный контроль АД достигается далеко не во всех случаях АГ. Как свидетельствуют результаты многих клинико-эпидемиологических исследований, у 55–80% пациентов имеет место неконтролируемая АГ [6].

Результаты первого этапа большой эпидемиологической программы, проведенной в России, ЭССЕ-РФ показали недостаточный уровень эффек-

тивного лечения АГ (достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. отмечено только у 14,4% мужчин и 30% женщин) [7].

Недостатки ведения пациентов с АГ часто связаны с недостаточным лечением из-за неправильного выбора препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью к лечению [8]. Одной из возможностей решения всех этих проблем является применение для лечения АГ комбинированной антигипертензивной терапии.

Показано, что монотерапия эффективна лишь у 30–50% пациентов даже при АГ 1–2-й степени. В крупных клинических исследованиях целевое АД достигалось лишь при использовании комбинации двух и более препаратов. Так, в исследовании SHEP число таких пациентов составляло 45%, MAPHY – 45%, ALLHAT – 62%, STOP Hypertension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92% [9].

Проведенный метаанализ 42 исследований с участием 10 900 пациентов показал, что комбинированная терапия из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД примерно в 5 раз эффективнее, чем повышение дозы одного препарата [10].

В настоящее время комбинированная терапия является приоритетной в лечении АГ, особенно при лечении заболевания с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с ассоциированными клиническими состояниями. Использование комбинаций из двух, трех и более антигипертензивных препаратов обладает явным преимуществом перед монотерапией за счет разнонаправленного действия лекарственных средств на различные патогенетические механизмы развития АГ. При этом происходит потенцирование антигипертензивной активности компонентов комбинированной терапии. Помимо этого, имеет место ослабление контррегуляторных механизмов, которые запускаются на начальных стадиях назначения гипотензивной терапии. Установлено, что эти механизмы встречаются практически всегда при назначении антигипертензивной терапии и приводят к уменьшению эффективности препаратов, снижающих АД [11].

Еще одним преимуществом комбинированной антигипертензивной терапии является и то, что при назначении комбинированной терапии происходит усиление органопротективной эффективности (предотвращение поражения органов-мишеней, в частности гипертрофии левого желудочка и протеинурии), что приводит к уменьшению числа сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Это было показано в ряде работ, в частности в исследовании HOT [12].

Дополнительным достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение ее стоимости и повышение приверженности пациентов к лечению. Количество пациентов, отвечающих на комбинированную терапию, составляет 70–80% [13].

В ряде отечественных и зарубежных исследований показано, что при проведении комбинированной антигипертензивной терапии целесообразно назначение фиксированных комбинаций [14, 15].

Фиксированные комбинации имеют ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с произвольной комбинированной терапией несколькими препаратами, к коим относятся простота назначения и процесса титрования дозы, уменьшение частоты побочных явлений за

счет небольших доз, входящих в состав таблетированных препаратов, уменьшение стоимости лечения (цена фиксированных комбинированных препаратов ниже, чем стоимость отдельно взятых компонентов). Применение фиксированных комбинаций позволяет минимизировать количество назначаемых препаратов и, соответственно, повысить приверженность к лечению.

Новым этапом в развитии фиксированных комбинаций стало появление трехкомпонентных комбинаций современных препаратов. Потребность в трехкомпонентной антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД подтверждена результатами ряда исследований. В исследовании SCOPE, в котором принимало участие 4964 пожилых пациента с исходным АД = 161/179–90/94 мм рт. ст., к концу исследования 49% пациентов принимало 3 и более гипотензивных препарата [16]. В исследовании INVEST около 50% пациентов с АГ и ИБС и исходным АД = 150/86 мм рт. ст. к концу двухлетнего наблюдения получали 3 и более антигипертензивных препарата [17]. В завершение исследования ACCOMPLISH 32% из 11 506 пациентов с АГ нуждались в приеме третьего гипотензивного препарата в дополнение к начальному лечению бенazeприлом/амлодипином или бенazeприлом/гидрохлортиазидом [18]. В исследовании STITCH приблизительно 30% пациентов получали комбинированную терапию из 3 препаратов, 65% из них достигли целевого АД, при этом большинство пациентов, получавших трехкомпонентную терапию, относились к группе неосложненной и нетяжелой АГ (среднее АД = 154/88 мм рт. ст.). Данное исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость трехкомпонентной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатора к рецепторам ангиотензина 2 (БРА), тиазидного диуретика и антагониста кальция [19].

В 2016 году на фармацевтическом рынке Республики Беларусь появилась фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов, состоящая из периндоприла, амлодипина и индапамида – Ко-Амлесса (производство компании КРКА, Словения). Данный препарат зарегистрирован в 4 дозировках – 4/5/1,25 мг; 8/5/2,5 мг; 8/10/2,5 мг; 4/10/1,25 мг, где первая цифра означает дозу периндоприла, вторая – дозу амлодипина и третья – дозу индапамида.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение гипотензивной эффективности и переносимости Ко-Амлессы у пациентов с АГ в амбулаторных условиях.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимало участие 30 человек: 24 женщины (80%) и 6 мужчин (20%) в возрасте от 36 до 80 лет (средний возраст 50,4±6,8 года). У всех пациентов была АГ 2–3-й степени (классификация ВОЗ/МОАГ, 1994 г.) с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Средняя продолжительность заболевания составляла от 6 до 22 лет (средняя продолжительность 12,4±4,2 года). В исследование не включались пациенты с декомпенсированными заболеваниями печени и почек, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 3-го функционального класса по классификации Нью-Йоркской



ассоциации сердца, с перенесенным в течение последних 6 месяцев ИМ или инсультом, с симптоматическими гипертензиями, клапанными поражениями сердца.

У части пациентов наблюдались следующие сопутствующие заболевания: ИБС – у 18 человек (60%), сахарный диабет (СД) – у 6 человек (20%). 3 пациента (10%) в прошлом перенесли ишемический инсульт, 4 (13,3%) – транзиторную ишемическую атаку. При включении в исследование пациенты с сопутствующей ИБС продолжали принимать антиагреганты, статины, при необходимости нитраты, а пациенты с СД – сахароснижающие препараты.

Всем пациентам назначалась Ко-Амлесса 1 раз в первой половине дня, причем выбор стартовой дозы зависел от степени АГ, количества и вида принимаемых ранее антигипертензивных препаратов, сопутствующей патологии, конкретной клинической ситуации. На всех этапах наблюдения в течение 3 месяцев контролировалось офисное и домашнее АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота пульса (дома). Обязательным условием был ежедневный контроль АД и пульса в домашних условиях. С этой целью пациенты вели специальный дневник, где отмечали показатели АД и пульса, измеренные 2 раза в день (утром и вечером). Всем пациентам проводили ЭКГ-исследование, УЗИ сердца. Лабораторные исследования включали определение липидного спектра, уровня мочевины, креатинина, вычисление скорости клубочковой фильтрации, а пациентам с СД – гликолизированный гемоглобин (Hb A1c).

В соответствии с дизайном исследования осмотр пациентов осуществлялся исходно, через 14, 30, 60 и 90 дней. При первом визите проводилась оценка клинического состояния пациента, измерение АД и ЧСС, назначение препарата в выбранной стартовой дозе. При повторных визитах (через 14 дней после начала приема Ко-Амлессы, через 1, 2 и 3 месяца) оценивалось клиническое состояние пациента, измерялось АД и ЧСС, проводился анализ домашнего мониторинга АД и пульса по данным дневника пациента, осуществлялся контроль переносимости препарата (учет нежелательных явлений), корректировалась доза препарата при недостижении целевого уровня АД, оценивалась приверженность пациента к терапии.

Эффективность лечения оценивали по данным офисного АД. Целевым уровнем АД считали АД <140/90 мм рт. ст. Переносимость Ко-Амлессы оценивали по 3 уровням: отличная (отсутствие нежелательных реакций в течение всего периода исследования), хорошая (нежелательные явления преходящего характера, не потребовавшие отмены препарата), неудовлетворительная (потребовавшая отмены препарата).

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Все 30 пациентов, включенных в группу, закончили исследование. До включения в исследование пациенты получали следующие препараты: иАПФ – 80%, БРА – 28%, бета-блокаторы (БАБ) – 72%, АК – 34%,

диуретики – 62%. Комбинированную терапию из 2 препаратов получали 34%, из 3 препаратов – 38% пациентов. При этом предшествующая терапия была эффективна у 26% пациентов. Нерегулярно принимали препараты 56% пациентов. В соответствии с дизайном исследования стартовая доза препарата выбиралась в зависимости от клинического состояния пациента, уровня АД и сопутствующей патологии. Ко-Амлесса назначалась в стартовой дозе следующим образом: 4/5/1,25 мг – 6 пациентов (20%), 8/5/2,5 мг – 12 пациентов (40%), 8/10/2,5 мг – у 9 пациентов (30%), 4/10/1,25 мг – у 3 пациентов (10%). В дальнейшем коррекция дозы проводилась у 7 пациентов (23,3%), а 23 пациента (76,7%) продолжили прием стартовой дозы.

Динамика офисного систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД) и ЧСС за период наблюдения приведена в таблице 1.

Анализ динамики показателей офисного АД во время визитов пациентов выявил достоверное снижение АД уже через 14 дней терапии Ко-Амлессой: САД на 9,3% и ДАД на 15% при отсутствии динамики ЧСС. Результаты измерения офисного АД через 1, 2 и 3 месяца позволили судить о дальнейшем его снижении. В среднем за весь период исследования офисное САД снизилось на 22%, а офисное ДАД – на 20,7%. Динамика ЧСС в течение наблюдаемого периода достоверно не изменилась.

Измерение АД в домашних условиях заслуживает особого внимания, поскольку позволяет более объективно судить о динамике АД. Целесообразно отметить определенные преимущества домашнего мониторинга АД. Измерение АД в домашних условиях позволяет исключить стрессовый фактор при посещении врача в лечебном учреждении и ложные цифры АД («гипертензия белого халата»). Двукратное (утром и вечером) измерение АД позволяет определить динамику АД в утренние и вечерние часы, что дает возможность оценить стабильность антигипертензивного эффекта в течение суток, а также вариабельность АД в разные дни. Результаты домашнего мониторинга АД и пульса представлены в таблице 2. Во избежание факторов случайности при оценке итоговых показателей определяли средние показатели домашнего мониторинга АД и частоты пульса за последние 3 дня.

К концу исследования полученные по дневникам пациентов данные свидетельствуют о достоверно значимом снижении АД как в утреннее (САД на 25%, ДАД на 17,6%), так и в вечернее время (САД на 23,9%, ДАД – на 19,7%).

К окончанию исследования офисное целевое САД было достигнуто у 27 пациентов (90%), целевое ДАД – у 28 пациентов ((93,3%).

Таблица 1
Динамика офисного САД, ДАД и ЧСС у пациентов с АГ в динамике

Показатели	Исходно	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней
САД, мм рт. ст.	172,5±5,4	156±2,8*	136,2±4,4*	134,1±4,6*	132,2±4,7*
ДАД, мм рт. ст.	106,2±5,2	90±3,4*	88,0±2,8*	84,6±4,2*	82,4±4,2*
ЧСС в 1 минуту	76,2±4,0	77,2±2,0	76,6±3,8	76,6±3,8	77,2±2,4

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями



Таблица 2
Динамика домашнего мониторинга САД, ДАД и пульса

Показатель	Исходно	Через 14 дней	Через 30 дней	Через 60 дней	Через 90 дней
САД среднее утром, мм рт. ст.	168,2±4,0	150,8±2,2*	130,3±6,0*	128,2±4,0*	128,0±2,0*
ДАД среднее утром, мм рт. ст.	102,2±4,2	88,4±2,0*	86,0±4,2*	84,2±4,2*	83,2±4,2*
САД среднее вечером, мм рт. ст.	166,2±4,8	148,2±4,0*	128,2±3,4*	126,4±3,8*	126,2±3,0*
ДАД среднее вечером, мм рт. ст.	100,2±3,2	92,4±2,2*	82,0±4,2*	80,4±4,2*	80,2±4,0*
Пульс в 1 минуту	68,4±2,0	72,0±2,4	70,2±4,	66,2±4,0	68,2±4,4

Примечание:* – $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями

Следует отметить, что через 30 дней терапии Ко-Амлессой при контрольных осмотрах офисное АД снизилось на 36,3/18,0 мм рт. ст., а при анализе дневников пациентов – на 38,4/17,3 мм рт. ст. Высокий процент пациентов, достигших офисного целевого уровня АД (по САД – 89%, по ДАД – 92%) уже через 30 дней свидетельствует о выраженном антигипертензивном эффекте Ко-Амлессы.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность Ко-Амлессы в лечении АГ обусловлена наличием компонентов, входящих в препарат. ИАПФ периндоприл оказывает свое действие за счет блокирования перехода ангиотензина 1 в ангиотензин 2 (АТ 2), в результате чего уменьшается образование АТ 2, а вследствие этого и его многочисленные эффекты. Периндоприл ингибирует распад брадикинина, увеличивая его количество, что способствует вазодилатации, включая образование оксида азота. Улучшение баланса АТ 2/брадикинин приводит к целому ряду положительных эффектов, включая антигипертензивный и антиатеросклеротический. Периндоприл имеет наиболее высокое сродство к тканям и более длительное начало активности по сравнению с другими представителями иАПФ. Максимальное ингибирование АПФ наблюдается через 8 часов после однократного приема, а спустя 24 часа ингибирование все еще составляет 70%. Клинически это выражается в эффективном контроле АД в течение 24 часов.

Амлодипин ингибирует ток ионов кальция через медленные кальциевые каналы различных клеток, в том числе кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Действие амлодипина примерно в 80 раз более избирательно по отношению к гладкомышечным клеткам сосудов по сравнению с сократительными клетками миокарда. Это является преобладающим механизмом снижения АД – уменьшение периферического сопротивления и дилатация крупных резистивных сосудов.

Сочетание АК и иАПФ снижает АД путем вазодилатации, оба класса еще имеют и натрийуретический эффект, но механизмы их действия различны и таким образом они взаимодополняют друг друга. Вазодилатирующий эффект АК обусловлен блокадой входа ионов кальция в клетку, а тот же эффект иАПФ происходит опосредованно за счет сниже-

ния активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). ИАПФ наиболее эффективны у пациентов с высоким уровнем ренина, а эффективность АК более выражена при низком. Таким образом, комбинация АК и ИАПФ будет эффективна независимо от уровня ренина.

Обоснованием для лечения АГ с помощью комбинации периндоприла и амлодипина служат результаты исследования ASCOT-BPLA, в котором участвовали пациенты с АГ с тремя или более факторами сердечно-сосудистого риска [20]. Помимо гипотензивного эффекта, данное исследование показало, что комбинация периндоприла и амлодипина достоверно снижает риск общей и сердечно-сосудистой смертности на 11% и 24% соответственно. Дополнительный благоприятный потенциал имеет добавление к комбинации периндоприл/амлодипин вазоактивного диуретика индапамида. Индапамид обладает прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией простаглицлина в эндотелии и простаглицлина E2 в почках. Клиническая эффективность, органопротективные свойства и влияние на сердечно-сосудистый риск комбинации периндоприла с индапамидом подтверждены результатами таких исследований, как PREMIER [21], PROGRESS [22], REASON [23]. Комбинация амлодипина и индапамида также оказала эффективное антигипертензивное действие по данным российского исследования ЭТНА Плюс [24].

Все включенные пациенты закончили исследование в соответствии с дизайном. Отличная переносимость (отсутствие нежелательных реакций) наблюдалась у 28 пациентов (93,3%). Хорошая переносимость (преходящие или слабо выраженные нежелательные явления) имела место в 2 случаях (6,6%): отечность лодыжек у 1 пациента (3,3%) и нечастый сухой кашель – у 1 пациента (3,3%). Данные побочные эффекты носили преходящий характер и не потребовали отмены препарата. Случаев неудовлетворительной непереносимости препарата отмечено не было.

Определенный интерес вызвал опрос пациентов об эффективности лечения Ко-Амлессой. По мнению 29 пациентов (96,7%) эффективность препарата очень хорошая и только 1 пациент (3,3%) оценил эффективность препарата как удовлетворительную.

■ ВЫВОДЫ

1. Фиксированная лекарственная комбинация периндоприл/амлодипин/индапамид (Ко-Амлесса) обладает высокой антигипертензивной активностью у пациентов с АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.
2. Ко-Амлесса обладает хорошей переносимостью и безопасностью у пациентов с АГ.
3. Включение препарата Ко-Амлесса в терапию АГ способствует значительному повышению приверженности пациентов к лечению.



■ ЛИТЕРАТУРА

1. Chazova I.E., Oschepkova E.V., Zhernakova YU.V. (2015) Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii» [Clinical recommendations «Diagnosis and treatment of arterial hypertension»]. *Kardiologicheskii vestnik*, no 1, pp. 5–30.
2. Lower G.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. (2008) International Society of Hypertension, Global Burden of Blood Pressure related disease. *Lancet*, no 371 (9623), pp. 1513–1518.
3. Vertkin A.L., Skotnikov A.S. (2009) Arterial'naya gipertenziya: perspektivi sovremennoi farmakoterapii i znachenie visokoselektivnih beta-blokatorov angiotenzinovykh retseptorov [Arterial hypertension: the prospects of modern pharmacotherapy and the importance of highly selective beta-blockers of angiotensin receptors]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*, no 18(357), pp. 1188–93.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. (2009) Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Hypertension*, no 27. P. 2121–2158.
5. Indukaeva E.V., Makarov S.A., Ogarkov M.YU. (2012) Mediko-sotsial'nie aspekty priverzhennosti lecheniyu arterial'noi gipertenzii u rabotnikov promishlennih predpriyatii [Medical and social aspects of adherence to treatment of hypertension in industrial workers]. *Sistemnie gipertenzii*, no 2, pp. 34–37.
6. Skibitskii V.V., Skibitskii A.V., Fendrikova A.V. (2015) Optimizatsiya lecheniya nekontroliruemoi arterial'noi gipertenzii u patsientov s trevozhno-depressivnymi rasstroistvami [Optimization of treatment of uncontrolled arterial hypertension in patients with anxiety-depressive disorders]. *Kardiologiya*, no 12, pp. 25–30.
7. Chazova I.E., Zhernakova YU.V., Oschepkova E.V. i dr. (2014) Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistih zabolevanii v rossiiskoi populyatsii bol'nykh AG [The prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with AH]. *Kardiologiya*, no 10, pp. 4–12.
8. Karpov YU.A., Deev A.D. (2012) Nekontroliruemaya arterial'naya gipertoniya – novye vozmozhnosti v reshenii problemi povysheniya effektivnosti lecheniya [Uncontrolled arterial hypertension - new opportunities in solving the problem of increasing the effectiveness of treatment]. *Kardiologiya*, no 2, pp. 29–35.
9. Ostroumova O.D., SHaposhnik I.I., Paukov S.V. (2007) Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertenzii: chto novogo? [Combination therapy of hypertension: what's new?] *Russkii meditsinskii zhurnal*, vol. 15, no 20, pp. 1466–1471.
10. Wald D., Law M., Morris J. et al. (2009) Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure; meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am.J.Med.*, vol. 122, pp. 290–300.
11. Morozova T.E., Andreev S.S. (2015) Fiksirovannye kombinatsii v lechenii arterial'noi gipertenzii – real'nii put' uluchsheniya kontrolya arterial'nogo davleniya [Fixed combinations in the treatment of hypertension are a real way to improve blood pressure control]. *Sistemnie gipertenzii*, vol. 12, no 3, pp. 25–29.
12. Handson L., Zancheetta A., Carruthers P.S.G. et al. (1998) 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*, no 351. P. 1755–1762.
13. Kobalava ZH.D., Vigleval'de S.V. (2006) Kombinirovannaya terapiya v sovremennoi strategii lecheniya arterial'noi gipertenzii. Obzor dannykh po effektivnosti i bezopasnosti primeneniya fiksirovannykh kombinatsii valsartana i gidrohlortiazida [Combination therapy in modern strategy of treatment of hypertension. A review of the efficacy and non-invasiveness of the use of fixed combinations of valsartan and hydrochlorothiazide]. *Kardiologiya*, no 10, pp. 87–92.

14. Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii. Natsional'nie rekomendatsii [Diagnosis, treatment and prevention of hypertension. National Recommendations]. 2010. Minsk.
15. (2010) Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of hypertension. The Russian recommendations]. *Sistemnie gipertenzii*, no 7(3), pp. 5–26.
16. Lithell N. et al. (2003) The study on Cognition and Prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind interventional trial. *S. Hypertens*, no 21, pp. 875–886.
17. Pepine J. et al. (2003) A calcium antagonist vs a non calcium antagonist hypertension treatment strategy for patient with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). *J Am Med Assoc*, no 209, pp. 2805–2816.
18. Jamerson K., Bakris G.L., Dahlof B. et al. (2007) For the ACCOMPLISH Investigators. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press*, no 16, pp. 80–86.
19. Feldman R.D., Zan G.J., Vandervoort M.K. et al. (2009) A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized controlled trial. *Hypertension*, no 53, pp. 646–653.
20. Danlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. (2003) Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen 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 multicentral randomized controlled trial. *Lancet*, no 366, pp. 895–906.
21. Mogensen C.E. et al. (2003) Effects of a low dose Perindopril/Indapamid on albuminuria in diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*, no 41, pp. 1063–1071.
22. PROGRESS collaborative groupe. (2001) Randomized trial of perindopril-based blind pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, no 358, pp. 1033–1041.
23. Mourad J.J. et al. (2006) What rates of blood pressure normalization can be expected from first line combination therapy in the real life? The OPTIMAX study. *Eur. Heart J*, no 27(suppl):298(abstr)1792.
24. Chazova I.E., Ratova L.G. (2005) Antagonisti kal'tsiya v lechenii arterial'noi gipertonii (issledovanie ETNA) [Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension (ETNA study)]. *Sistemnie gipertenzii*, no 2, pp. 29–33.

Поступила / Received: 14.04.2017
Контакты / Contacts: vladvlad52@mail.ru