

А.Г. ЕВДОКИМОВА¹, д.м.н., профессор, Г.В. АРКАДЬЕВА¹, д.м.н., профессор, В.В. ЕВДОКИМОВ¹, к.м.н., А.Н. ДОБАШИНА², к.м.н.

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России

² Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

КОМБИНИРОВАННАЯ И ОРГАНОПРОТЕКТИВНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ:

ВОЗМОЖНОСТИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ НИТРЕНДИПИНА И ЭНАЛАПРИЛА

В России артериальная гипертония (АГ) является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В целом распространенность АГ находится в диапазоне 30–45% общей популяции с резким возрастанием по мере старения (ESH/ESC 2013). В России у 40% взрослого населения регистрируется повышенное артериальное давление (АД) (АД >140/90 мм рт. ст.), среди них 40,5% женщин и 38,0% мужчин [1, 2].

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивный эффект, сердечно-сосудистые осложнения, нитрендипин, эналаприл.

A. G. EVDOKIMOVA¹, MD, Prof., G.V. ARKADIEVA¹, MD, Prof., V.V. EVDOKIMOV¹, A.N. DOBASHINA², PhD in medicine

¹ Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University of the Ministry of Health of Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 52 of Moscow Healthcare Department

COMBINED AND ORGAN-PROTECTIVE ANTI-HYPERTENSION THERAPY: POSSIBILITIES OF FIXED COMBINATION OF NITRENDIPINE AND ENALAPRIL

In Russia arterial hypertension (AH) is an important factor of development of cardiovascular diseases and mortality. On the whole, the AH incidence is within the 30-45% range of the total population, with the sharp increase with ageing (ESH/ESC 2013). In Russia, 40% of adult population have increased arterial pressure (AP) (AP >140/90 mm Hg), among them 40.5% of women and 38.0% of men [1, 2].

Keywords: arterial hypertension, anti-hypertensive effect, cardiovascular complications, nitrendipine, enalapril.

Артериальная гипертония непосредственно связана с частотой возникновения ряда сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и периферическое поражение артерий, а также терминальная стадия болезни почек). Чем выше АД, тем выше риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Взаимосвязь сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изменяется в зависимости от наличия других сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Метаболические факторы риска при высоком АД выявляются чаще, чем при низком АД. Согласно современным рекомендациям, комбинация из двух препаратов предпочтительна для начала терапии у больных с АГ II или III степени или у пациентов высокого и очень высокого риска [2]. Все это свидетельствует о необходимости проведения просветительской работы среди населения и среди больных АГ, а также организации выявления и регулярного лечения больных АГ. Именно от этих мероприятий во многом зависит успех в борьбе с АГ и ее основными последствиями – инсультом и инфарктом миокарда. Комбинированные препараты с фиксированной дозой обеспечивают высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и повышают

приверженность больных к постоянной терапии, направленной на снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, повышение продолжительности и качества жизни.

На основании проведенных международных исследований (ASKOT-BPLA, ACCOMPLIN, 2008; ENIAS I и II, 2004; MAPA, 2002; CENIT, 2009 и др.) в последние годы самой перспективной и эффективной считается комбинация препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) [3–6].

Основываясь на принципах доказательной медицины, максимального снижения долгосрочного сердечно-сосудистого риска можно достичь с помощью следующих мероприятий:

1. Снижение АД до целевого уровня.
2. Коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение).
3. Органопroteкция.
4. Лечение ассоциированных заболеваний.

Подобными свойствами в полной мере обладает комбинация двух гипотензивных средств, дополняющих друг друга: эналаприла – ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и нитрендипина – БМКК из группы производных дигидропиридина. Такая комбинация кон-

тролирует АД, снижает риск ССО, защищает органы мишени (снижает риск инсульта, деменции и протеинурии).

Эналаприл – пролекарство, в результате его гидролиза образуется активный метаболит – энаприлат, который ингибирует АПФ. Механизм действия эналаприла связан с уменьшением образования ангиотензина (АТ) II из АТ I. Снижение содержания АТ II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, при этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) давление, пост- и преднагрузка на миокард. Эналаприл расширяет артерии в большей степени, чем вены, при этом рефлекторного повышения частоты сердечных сокращений не отмечается.

Антигипертензивный эффект более выражен при высокой активности ренина плазмы крови, чем при нормальной или сниженной его активности. Снижение АД в терапевтических пределах не оказывает влияния на мозговое кровообращение: кровоток в сосудах мозга поддерживается на достаточном уровне и на фоне сниженного АД. Усиливает коронарный и почечный кровоток.

При длительном применении уменьшается гипертрофия левого желудочка миокарда и миоцитов стенок артерий резистивного типа, предотвращается прогрессирование сердечной недостаточности и замедляется развитие дилатации левого желудочка. Эналаприл улучшает кровоснабжение ишемизированного миокарда.

Особую роль эналаприл играет при применении у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД). У пациентов с СД наличие АГ обуславливает многократное увеличение риска развития как макрососудистых (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность (ХСН)), так и микрососудистых (ангиопатия, ретинопатия, нефропатия) осложнений. Было обнаружено, что именно иАПФ (в т. ч. эналаприл) по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов у больных с АГ и СД обладают дополнительными преимуществами: в большей степени снижают риск всех осложнений и замедляют развитие хронической почечной недостаточности (ХПН), т. е. обладают нефропротективными свойствами. Назначение иАПФ приводит к достоверно более отдаленному наступлению почечной смерти (диализ или трансплантация почек) как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией без СД, поэтому они показаны всем больным с сочетанием СД и АГ, а также пациентам с АГ и микроальбуминурией без СД. Киническим маркером определения наличия повышенного риска осложнений, как сердечно-сосудистых, так и почечных, у больных АГ, и особенно АГ в сочетании с СД, является микроальбуминурия, по степени снижения которой у пациентов с АГ и СД в процессе лечения можно судить о снижении риска развития осложнений. Эффективность иАПФ для лечения пациентов с микроальбуминурией обусловлена тем, что АТ II играет ключевую роль в развитии органических поражений при АГ, особенно поражения почек и ХПН. АТ II оказывает стимулирующее действие на активность симпатической нервной системы, что влечет за собой увеличение продукции АТ II почками и активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, запуск каскада нейрогуморальных и структурно-функциональных

изменений, приводящих к развитию протеинурии, клеточной пролиферации, аккумуляции матрикса и в конечном итоге к развитию гломерулосклероза. У больных с АГ и СД иАПФ оказывают ряд дополнительных положительных эффектов на углеводный обмен, в частности снижают уровень гликозилированного гемоглобина, положительно влияют на чувствительность тканей к инсулину [1–3].

Время наступления антигипертензивного эффекта эналаприла при приеме внутрь составляет 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и сохраняется в течение суток.

Нитрендипин оказывает выраженный стойкий антигипертензивный эффект: уменьшает ток ионов кальция в гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий, в начале приема вызывает повышение экскреции натрия и воды, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы; разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемое тропонином и сокращения в миокарде, опосредуемое тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемое кальмодулином; в терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при АГ.

Механизм действия эналаприла связан с уменьшением образования АТ II из АТ I. Снижение содержания АТ II ведет к прямому уменьшению выделения альдостерона, при этом снижается общее периферическое сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое давление, пост- и преднагрузка на миокард

Нитрендипин не влияет на скорость клубочковой фильтрации, увеличивает почечный кровоток. Снижает уровень протеинурии у пациентов с СД. Не влияет на уровень глюкозы, чувствительность к инсулину, уровень липидов и электролитный баланс.

Фармакокинетика эналаприла и нитрендипина представлена в *таблице 1*.

Комбинация эналаприла и нитрендипина показана для применения при:

- эссенциальной гипертензии (пациентам, которым показана комбинированная терапия);
- АГ II–III степени;
- ИБС;
- гипертрофии левого желудочка;
- атеросклерозе сонных и коронарных артерий;
- СД;
- метаболическом синдроме;
- пожилым возрасте;
- изолированной систолической АГ (ИСГ).

К противопоказаниям для ее применения относят наличие:

- ангионевротического отека, связанного с лечением иАПФ, в анамнезе;
- наследственного или идиопатического ангионевротического отека;

- шока, коллапса;
- острой сердечной недостаточности;
- различных патологических синдромов (ХСН в стадии декомпенсации, требующей проведения инотропной терапии) и состояния, если при их течении отмечается нестабильная гемодинамика (например, сердечно-сосудистый шок, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острый период инсульта);
- выраженной артериальной гипотензии (САД менее 90 мм рт. ст.);
- условий нестабильной гемодинамики (острого инфаркта миокарда или в первые 4 нед. после перенесенного инфаркта миокарда; ХСН III–IV функционального класса (NYHA);
- гемодинамически значимого стеноза аортального или митрального клапана и гипертрофической обструктивной кардиомиопатии;
- двустороннего стеноза почечных артерий или стеноза артерий единственной почки;

- тяжелых нарушений функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 10 мл/мин) и гемодиализа;
- тяжелых нарушений функции печени;
- непереносимости галактозы, дефицита лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу);
- беременности (применение иАПФ во II и III триместрах беременности оказывает токсическое действие на плод (нарушение функции почек, маловодие, задержка окостенения черепа) и новорожденных (нарушение функции почек, артериальная гипотензия, гиперкалиемия);
- периода лактации (грудного вскармливания);
- возраста до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- повышенной чувствительности;
- первичного альдостеронизма.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, креатинин сыворотки крови менее 3 мг/мл) нет необходимости в коррекции дозы, в период

лечения следует оценивать функцию почек. Применение комбинации эналаприла и нитрендипина противопоказано больным с тяжелым нарушением функции почек (КК <10 мл/мин) и больным, находящимся на гемодиализе.

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени монотерапия ни эналаприлом, ни нитрендипином не противопоказана; комбинация данных лекарственных средств противопоказана пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

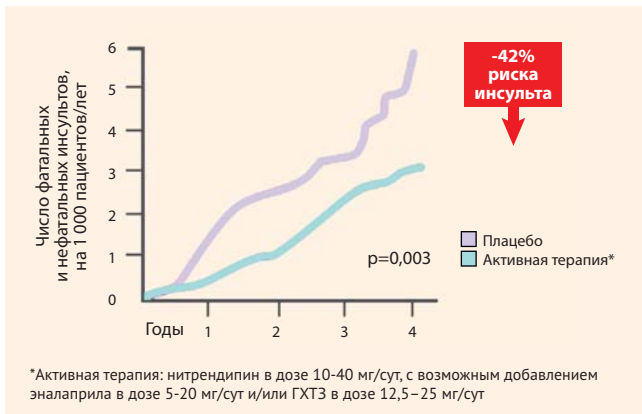
С осторожностью эналаприл и нитрендипин следует применять у пациентов с аортальным стенозом, цереброваскулярными заболеваниями, ишемической болезнью сердца (ИБС), коронарной недостаточностью, тяжелыми аутоиммунными системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия), угнетением костномозгового кроветворения, СД, гиперкалиемией, состоянием после трансплантации почки, почечной недостаточностью, легкими или умеренными нарушениями функций печени, состояниями, сопровождающимися снижением объема циркулирующей крови (в т. ч. диарея, рвота), диетой с ограничением поваренной соли и пожилого возраста. Отменить терапию следует в следующих ситуациях: при выявлении нейтропении или подозрении на нее – появлении желтухи или выраженного повыше-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики эналаприла и нитрендипина

Параметр	Эналаприл	Нитрендипин
Степень абсорбции из желудочно-кишечного тракта	60%	88%
$T_{C_{max}}$	Для эналаприла в плазме крови – 1 ч; для эналаприлата – 3–4 ч При циррозе печени увеличиваются C_{max} и АУС в плазме крови	В плазме крови – 1–3 ч
Биодоступность	40% Несколько возрастает при одновременном применении с нитрендипином	20–30% из-за выраженного эффекта «первого прохождения» через печень. Биодоступность нитрендипина выше, чем при применении двух препаратов в отдельности
Связь с белками плазмы крови	50–60%	96–98%
Метаболизм	В печени с образованием активного метаболита – эналаприлата	В печени преимущественно путем окисления. Метаболиты фармакологически неактивны
Объем распределения	-	Объем распределения в равновесном состоянии – 5–9 л/кг, поэтому гемодиализ и плазмаферез неэффективны. Нитрендипин и его метаболиты не накапливаются в организме
Экскреция	Преимущественно через почки – 60% (20% – в виде эналаприла и 40% – в виде эналаприлата); через кишечник – 33% (6% – в виде эналаприла и 27% – в виде эналаприлата)	Через почки – 77%, преимущественно в виде метаболитов (в неизменном виде выводится менее 0,1% принятой дозы), через кишечник – 23%
Период полувыведения ($T_{1/2}$)	Для эналаприлата – около 11 ч Удалается при гемодиализе (скорость 62 мл/мин) и перитонеальном диализе У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается	После приема внутрь – 8–12 ч У пациентов пожилого возраста $T_{1/2}$ увеличивается

Примечание. $T_{C_{max}}$ – время достижения максимальной концентрации; C_{max} – максимальная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Рисунок 1. Снижение риска фатального и нефатального инсульта



ния активности печеночных трансаминаз. При клинически значимой протеинурии (более 1 г/сут) необходимо оценить соотношение риска и пользы данной терапии.

Случаи передозировки данной комбинации не зарегистрированы.

Назначение фиксированных комбинаций уже на начальном этапе лечения может быть чрезвычайно полезным, т. к. сокращает сроки подбора терапии, повышает ее эффективность и уменьшает побочные действия, что, несомненно, помогает решить многие проблемы при длительном лечении пациентов с АГ. Это, прежде всего, побочные эффекты и длительность подбора терапии, синдром «рикошета» при пропуске лечения. Для решения данных задач необходимо использование фиксированных комбинаций, длительно действующих препаратов, требующих однократного приема в сутки, раннее применение комбинированных форм.

Фиксированные комбинированные лекарственные препараты используются для лечения гипертонической болезни с 1960-х гг. FDA (Food and Drug Administration) США при регистрации нового комбинированного антигипертензивного препарата требует представить доказательства не только его антигипертензивной эффективности (в сравнении с плацебо), но и существования аддитивности или синергизма в антигипертензивном эффекте компонентов комбинации. Преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного действия и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь рациональным комбинациям. К ним относят сочетания диуретика с β -блокатором, диуретика с иАПФ или антагониста рецептора к АТ II (АРА), диуретика с антагонистом кальция (АК), АК с иАПФ или АРА, АК (дигидропиридинового ряда) с β -адреноблокаторами, α - и β -блокаторами. Ряд комбинаций приводит к взаимной нейтрализации некоторых побочных эффектов их компонентов: например, комбинация иАПФ или АРА, которые повышают уровень калия в плазме крови, с диуретиками, которые снижают уровень калия. Рациональная комбинированная антигипертензивная терапия позволяет достичь хорошего антигипертензивного эффекта, который сочета-

ется с отличной переносимостью, безопасностью лечения и выраженными органопротективными свойствами.

К преимуществам комбинированной терапии АГ эналаприлом и нитрендипином относится не только лучшая эффективность в снижении САД по сравнению с монотерапией, но и снижение частоты развития побочных эффектов. Дозозависимое развитие отеков голени является типичным побочным эффектом АК дигидропиридиновой группы. При комбинировании этих препаратов с иАПФ данный побочный эффект развивается реже и в менее тяжелой форме. Комбинация АК и иАПФ (в отличие от комбинации диуретика и иАПФ или блокатора АТ II-рецепторов) обладает антиангинальным (антиишемическим) действием и поэтому может использоваться для лечения АГ у больных ИБС. Наблюдается более эффективное снижение АД в ночные часы на фоне комбинации «иАПФ + АК». Наиболее полно указанная комбинация была изучена в исследованиях Syst-Eur I и II, общая продолжительность наблюдения за больными составила в среднем 6,28 года.

Нитрендипин в начале приема вызывает повышение экскреции натрия и воды, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде, не угнетает проводимость сердечной мышцы; разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде и в гладких мышцах сосудов

Исследование Syst-Eur (многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое) с применением нитрендипина (10→2→40 мг/сут) и эналаприла (5→10→20 мг/сут) и/или гидрохлортиазида (ГХТЗ) в дозе 12,5→25 мг/сут в монотерапии или комбинации. Период наблюдения составил 2 года. Показано, что средняя дозировка нитрендипина составила 28 + 12 мг/сут, эналаприла – 13 + 6 мг/сут; среднее снижение САД – 23 мм рт. ст., ДАД – 7 мм рт. ст.; снижение риска фатального и нефатального инсульта – 42% (рис. 1) и ССО в целом на 31% (рис. 2). Активная терапия особенно эффективна и была отмечена у больных СД 2-го типа. Так, субанализ клинических исходов у пациентов с СД за

Рисунок 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений и смерти

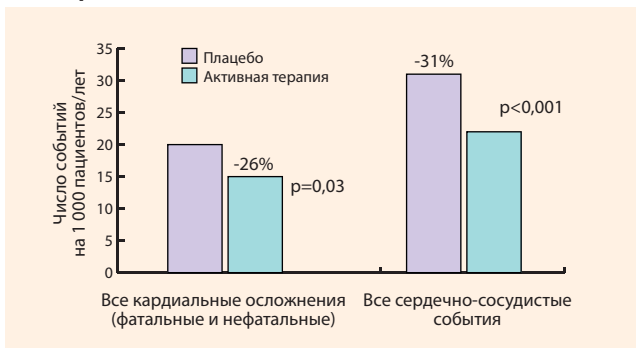
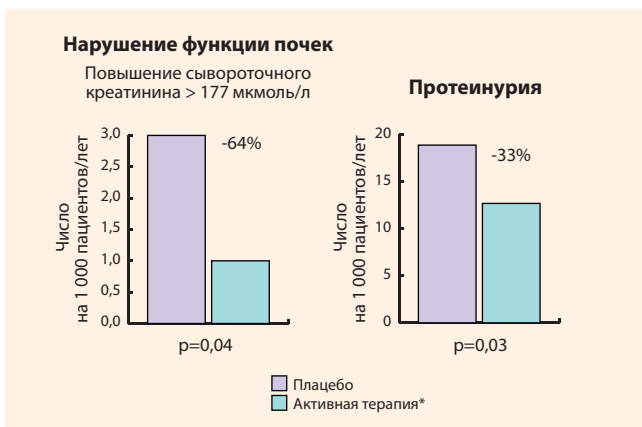


Рисунок 3. Анализ клинических исходов у пациентов с СД



Рисунок 4. Нефропротекция



4 года наблюдения показал снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 70% ($p < 0,001$), инсульта – на 69% ($p = 0,02$), всех сосудистых событий – на 62% ($p = 0,002$) (рис. 3) [11]. Кроме того, было установлено нефропротективное действие: улучшалось состояние выделительной функции почек на 26% ($p = 0,04$) и уменьшался риск развития протеинурии на 31% ($p = 0,03$) (рис. 4). Длительная терапия нитрендипином и эналаприлом в течение 4,7 года привела к снижению относительного риска деменции на 50% по сравнению с группой больных, получавших нитрендипин в монотерапии (рис. 5).

В 2010 г. были опубликованы результаты «досмотра» Syst-Eur, подтверждающие преимущество эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией: риск снижения общей смертности достоверно снизился на 46%, а смертность от сердечно-сосудистых причин – на 35% [12]. Таким образом, применение нитрендипина и эналаприла способствует не только лучшему контролю АД, но и улучшению прогноза и качества жизни у пожилых пациентов.

Преимущества комбинации «иАПФ + АК» заключаются в их механизмах действия, а именно:

- Ингибиторы АПФ и АК снижают АД, действуя как вазодилататоры.
- Оба класса антигипертензивных средств обладают натрийуретическим действием.
- Механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении, позволяет нейтрализовать контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов (иАПФ подавляют активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadрeналовой систем, активация которых снижает действенность кальциевых антагонистов). В свою очередь, отрицательный баланс натрия, вызываемый последними, усиливает антигипертензивную эффективность иАПФ. Поэтому подобная комбинация эффективна даже для лечения рефрактерной АГ.

К преимуществам комбинированной терапии АГ эналаприлом и нитрендипином относится не только лучшая эффективность в снижении САД по сравнению с монотерапией, но и снижение частоты развития побочных эффектов

- Обладают мощным органопротективным действием, в частности ренопротективным (иАПФ действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков почек, АК – на афферентные сосуды, что приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина), поэтому данная комбинация рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией.
- Возможность вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, наличие которой увеличивает риск развития всех осложнений АГ в несколько раз, но особенно ХСН (в 4–10 раз, по данным Фрамингемского исследования).
- Ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенным липидным, углеводным и пуриновым обменом.

Рисунок 5. Снижение риска развития деменции

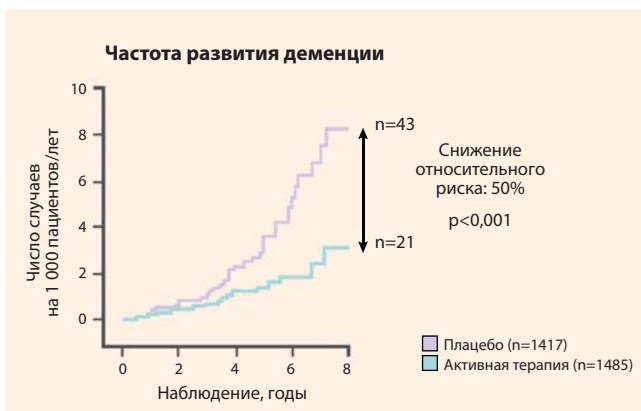


Рисунок 6. Подбор дозы



ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНАЦИИ ЭНАЛАПРИЛА И НИТРЕНДИПИНА

Для подбора оптимальной фиксированной комбинации нитрендипина и эналаприла было проведено клиническое исследование. Сравнивались 16 различных дозовых комбинаций. Наиболее эффективной и безопасной явилась комбинация 20 мг нитрендипина и 10 мг эналаприла (рис. 6), что было подтверждено в пострегистрационных наблюдательных исследованиях, проводимых в Испании, Германии и Австрии, с участием 21 562 больных с АГ I–II степени, старше 18 лет, не достигших контроля АГ с помощью монотерапии или любой комбинации, отличной от нитрендипина и эналаприла. Период наблюдения – 3 мес. Изменение показателей АД представлено в таблице 2.

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации эналаприла 10 мг + нитрендипина 20 мг

Государство	Среднее снижение САД	Среднее снижение ДАД
Испания (n = 6 354)	-26,5 мм рт. ст.	-14,9 мм рт. ст.
Германия (n = 13 946)	-29,5 мм рт. ст.	-14,5 мм рт. ст.
Австрия (n = 1 262)	-28,9 мм рт. ст.	-13,5 мм рт. ст.

Эффективность оценивали как среднюю разницу после 3 мес. лечения по сравнению с исходным уровнем; no: de la Sierra A. et al. Clin Drug Investigation, 2009; Eber I et al. Journal fur Hypertonie, 2007; 11(2), 22-25\$ Trenkwalder P. Perfusion 2004; 7: 394-399.

Следует особо отметить метаболическую нейтральность при применении комбинированной терапии эналаприлом и нитрендипином: не отмечено отрицательного влияния препарата на углеводный, липидный обмен, уровень мочевой кислоты, креатинина [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация антигипертензивных препаратов является эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД, обладает полезными дополнительными свойствами при лечении пациентов с АГ и сопутствующей патологией, обеспечивает органопроективное действие и уменьшение риска ССО, особенно у пациентов старше 60 лет. Назначение комбинации нитрендипина и эналаприла обуславливает не просто механическое сложение эффективности двух лекарственных средств, а потенцирование их действия, хорошую переносимость и высокую приверженность лечению в амбулаторной практике. Назначение комбинированной терапии в 2 раза повышает вероятность ответа на лечение, наиболее эффективно защищает органы-мишени АГ и, следовательно, более эффективно улучшает прогноз.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESH/ESC 2013г. по лечению артериальной гипертонии. *Системные Гипертензии*, 2013. 3: 1-37./Recommendations ESH/ESC 2013 on therapy of arterial hypertension. *Sistemniye Gipertenzii*, 2013, 3: 1-37.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010. 3: 5-26./Russian Medical Arterial Hypertension Society (RMAHS), All-Russian Scientific Cardiologist Association (ARSCA). Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Russian Recommendations (fourth revision). *Sistemniye Gipertenzii*, 2010. 3: 5-26.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Теблов К.И., Ложкина М.В. Антигипертензивная эффективность и влияние на состояние органов-мишеней комбинированной терапии. *Справочник поликлинического врача*, 2014. 10: 4-7./Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Tebloev K.I., Lozhkina M.V. Anti-hypertensive effectiveness and effect on the state of target organs of combined therapy. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*, 2014. 10: 4-7.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам исследования ПИФАГОР III). *Рос. Кардиол. Журнал*, 2011. 2(88): 9-16./Leonova M.V., Belousov Y.B., Shteinberg L.L. et al. Drug epidemiology of arterial hypertension in Russia (by results of study PIFAGOR S). *Ros. Kardiolog. Journal*, 2011. 2(88): 9-16.
5. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline. 2011.
6. Jamerson K, Devereux R, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipin or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N. Engl. J Med*, 2008. 359: 2417-28.
7. Roca-Cusachs A, Torres F, Horas M et al. Nitrendipine and enalapril combination therapy in mild to moderate hypertension: assessment of dose-response relationship by a clinical trial of factorial design. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001. 38(6): 840-9.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. Monotherapy in reducing blood pressure : meta-analysis on 11000 participants from 42 trials. *Am J Meed*, 2009. 122: 290-300.
9. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*, 1997. 350: 757-64.
10. Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med*, 2001. 2: 298-306.
11. Tuonimilehto J et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1999. 340: 677-84.
12. Thijs L, Richart T, de Leeuw P et al. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *Hypertens*, 2010. 28(4): 865-74.