

Сравнительная эффективность лечения двумя разными препаратами лизиноприла в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией

А.А.Абдуллаев, З.Ю.Шахбиева, У.А.Исламова, Р.М.Гафурова
Дагестанская государственная медицинская академия, Махачкала, Россия

Резюме

Цель: сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономическую обоснованность лечения лицензионным и генерическим ИАПФ лизиноприлом (Ирумед «Белупо» и Диротон «Геден Рихтер») в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести.

Материалы и методы: в рандомизированное открытое последовательное проспективное исследование включены 50 пациентов с АГ 1–2-й ст. (22 мужчины и 28 женщин) 35–75 лет, со средней длительностью АГ $7,1 \pm 3,3$ года. Выбыло из исследования 6 больных: 2 на фоне терапии Ирумедом и 4 на фоне терапии Диротоном. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось с помощью приборов SL 90207 и 90202 (SpaceLabs Medical, США).

Результаты: лечение Ирумедом привело к достоверно большему снижению АД ($-27,8 \pm 8,6 / -15,1 \pm 6,9$ мм рт. ст.) по сравнению с Диротоном ($-21,1 \pm 6,9 / -9,0 \pm 5,9$ мм рт. ст.), $p < 0,01$. Целевого уровня АД на терапии Ирумедом достигли 82,6%/73,9% больных, а на терапии Диротоном 52,4%/38,1% больных ($p = 0,03 / 0,02$) по данным АД кл. и СМАД соответственно. Затраты при лечении Ирумедом в 3 раза меньше, чем при лечении Диротоном.

Заключение: лечение Ирумедом у больных АГ 1–2-й степени тяжести характеризуется лучшим антигипертензивным эффектом и больше фармакоэкономически обосновано, чем терапия Диротоном.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лизиноприл, Ирумед, Диротон.

The efficacy of treatment licence and generic lisinopril in monotherapy and combination with hydrochlorothiazide at patients with arterial hypertension

AAAbdullaev, Z.J.Shabbiyeva, UAIslamova, RM.Gafurova
Dagestan state medical academy, Makhabkaka, Russia

Aim: to compare efficacy and tolerance of treatment licence and generic ACE inhibitor lisinopril (Irumed, Belupo and Dirotion, Gedeon Richter) in monotherapy and combination with hydrochlorothiazide at patients with arterial hypertension (AH).

Materials and methods: randomized open prospective study was included 50 patients with AH (22 men and 28 women aged 35–75 years) of mean duration $7,1 \pm 3,3$ years. The 6 patients have left study (Irumed - 2 and Dirotion - 4). Blood pressure (BP) was monitored for 24 hours with the device SL 90207 and 90202 (SpaceLabs Medical, USA).

Results: Irumed the more significantly reduced clinical BP ($-27,8 \pm 8,6 / -15,1 \pm 6,9$ mm Hg) than Dirotion ($-21,1 \pm 6,9 / -9,0 \pm 5,9$ mm Hg), $p < 0,01$. The target clinical BP/ambulatory BP monitoring was reached in 82,6%/73,9% of Irumed patients and in 52,4%/38,1% of Dirotion patients. The Dirotion treatment in 3 times expense, than Irumed treatment.

Conclusion: the Irumed treatment characterized the best efficacy and less expense, than Dirotion therapy in patients with grade 1-2 arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, lisinopril, Irumed, Dirotion.

Сведения об авторах:

Абдуллаев Алигаджи Абдуллаевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ГОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия (aligadzbia@yandex.ru)

Шахбиева Зарема Юсуповна – аспирантка той же кафедры

Исламова Улмет Абдулхакимовна – канд. мед. наук, ассистент той же кафедры. 367030, РД, г. Махачкала, пр. И. Шамиля, д.41, кв. 94.

Гафурова Разият Магомедтагировна – канд. мед. наук, ассистент той же кафедры. 367010, РД, г. Махачкала, ул. Менделеева, д. 12.

Введение

Лечение пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и в настоящее время является актуальной задачей, так как вклад ее в сердечно-сосудистую (СС) смертность достигает 40%, а при адекватной эффективной и безопасной терапии она относится к модифицируемым факторам риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других СС заболеваний [1]. Результаты многочисленных исследований доказали, что монотерапия является эффективной лишь у незначительной части (около 30%) больных АГ [2, 3]. Применение двух препаратов позволяет добиться целевого уровня артериального давления ($< 140/90$ мм рт. ст.) у большинства больных (60–80%). Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом обладает выраженным антигипертензивным действием, рекомендуется для предотвращения поражения органов-мишеней, а также успешно используется для лечения уже развившихся ПОМ у пациентов с АГ [4–6]. Для этой комбинации доказан аддитивный антигипертензивный эффект

и способность лекарственных препаратов противостоять побочным эффектам друг друга. Не вызывает сомнений эффективность ИАПФ и гидрохлоротиазида (ГХТ) в снижении СС заболеваемости и смертности, что в конечном счете является главной целью лечения больных АГ.

После окончания срока патентной защиты лекарственное средство может производить и продавать любая фармацевтическая компания. В результате в аптеках может продаваться один и тот же препарат нескольких производителей. Причем эти препараты могут очень серьезно различаться по эффективности и безопасности. Все преимущественно препараты, доказанные в больших рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, относятся к оригинальным препаратам и лекарствам, произведенным по лицензии. Генерические препараты должны доказать сопоставимую эффективность в клиническом исследовании при прямом сравнении с оригинальными. В этом случае можно говорить, что генерический препарат будет также эффективен и безопасен, как и оригинальный, и на него можно распространять данные,

полученные на оригинальном лекарстве. К сожалению, лишь с незначительным количеством генерических лекарственных средств проводились подобные исследования.

В последние годы отмечается значительный интерес к экономической стороне фармакотерапии. К этому подталкивает ограниченность финансирования лечебных учреждений и в большинстве случаев материальных ресурсов у самого больного. Для разрешения данной проблемы в сложившейся ситуации требуется учитывать не только клиническую эффективность и безопасность того или иного препарата, но также и его экономический эффект на пациента и на здравоохранение. Рациональная фармакотерапия любого заболевания должна опираться на фармакоэкономику [7, 8].

Цель исследования – сравнить эффективность, безопасность и фармакоэкономическую обоснованность лечения лицензионным и генерическим ИАПФ лизиноприлом (Ирумед «Белупо» и Диротон «Гедеон Рихтер») в виде монотерапии и в комбинации с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертонией 1–2-й степени тяжести.

Материалы и методы: в исследование включены 50 пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести, из которых за время наблюдения выбыли 6 больных: 2 на фоне терапии Ирумедом и 4 на фоне терапии Диротоном. Полностью завершили исследование 44 пациента. Исходно группы не имели различий по возрасту, полу и другим характеристикам (табл. 1). В исследование включались пациенты в возрасте 18–75 лет с впервые выявленной АГ или не принимающие регулярно антигипертензивные препараты в течение последнего месяца. На момент включения среднее по группе систолическое АД (САД) клиническое (кл.) составило $158,5 \pm 7,5$ мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) кл. $97,5 \pm 5,0$ мм рт. ст., ЧСС $74,7 \pm 8,8$ уд/мин. Критериями исключения были: вторичные формы АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, стенокардия II–III ФК, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, функции печени и почек.

Дизайн исследования: исследование было рандомизированное открытое последовательное проспективное, и проведено в соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practices) и Хельсинкской декларацией 2000 года. Длительность наблюдения составила 24–25 нед. Перед включением в исследование у всех больных собирали полный анамнез, проводили физикальное исследование, измеряли АД методом Короткова, после чего пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев исключения, рандомизировались слепым методом в 2 равные группы, первая из которых начала лечение Ирумедом, а вторая Диротоном в дозе 10 мг/сут. Через 2 нед при недостижении целевого уровня АД ($<140/90$ мм рт. ст.) доза Ирумед или Диротона удваивалась (20 мг/сут). Если монотерапия лизиноприлом (Ирумед или Диротон) не позволяла достичь целевого уровня АД, то через 2 нед к лечению добавлялся диуретик гидрохлоротиазид (ГХТ) 12,5 мг/сут в виде свободной комбинации. Все больные, достигшие целевого уровня АД или адекватного антигипертензивного эффекта по АД клиническому (снижение систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) менее чем на 10% от исходного) через 6 нед лечения продолжили участие в исследовании еще в течение 18 нед. При отсутствии адекватного антигипертензивного эффекта через 6 недель лечения пациент выводится из исследования, и ему давались рекомендации по дальнейшему лечению. На всех визитах контролировали АД кл., ЧСС, регистрировали жалобы пациентов, отмечали побочные эффекты и нежелательные явления, если таковые имелись. Биохимический анализ крови (К, Na, креатинин, глюкоза, АСТ, АЛТ), суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиографию (ЭКГ) в 12 ответвлениях проводили исходно и через 24 нед лечения.

АД кл. определялось как среднее 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром в положении сидя после 10–15 минут отдыха, а также стоя, через 1 минуту до приема препарата в день визита. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение ДАД кл. на 10% или на 10 мм рт. ст. и САД кл. на 15 мм рт. ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии считалось достижение АД $<140/90$ мм рт. ст. [6, 7]. СМАД проводили приборами SpaceLabs 90207 и 90202 (США). Интервал между измерениями был 20 мин в дневные и 30 мин в ночные часы. Оценивались среднесуточный, дневной и ночной уровень АД и выраженность суточного ритма АД по степени его ночного снижения.

Статистический анализ проводился с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft, США), предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \text{std}$. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Межгрупповые сравнения проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Фармакоэкономический анализ проводили методом затраты–эффективность, учитывая только стоимость лекарственной терапии. Для этого использовали средние розничные цены в аптеках г. Москвы, опубликованные на сайте www.medlux.ru на 20.07.2010 г. С учетом различных схем лечения, за единицу лекарственного препарата при проведении фармакоэкономических расчетов была принята одна таблетка (Ирумед, Диротон, ГХТ), расчет стоимости которой проводили по формуле: $C = \text{Суп}/n$, C – стоимость одной таблетки, Суп – стоимость упаковки препарата (руб.), n – количество таблеток в упаковке (штук). Стоимость лабораторных и инструментальных исследований не учитывалась вследствие идентичности для всех пациентов. Также проводился расчет «упущенной возможности» при лечении более затратным ЛС (Q) по формуле: $(\text{Chigh} - \text{Clow})/\text{Clow} \times 100\%$, где: $\text{Chigh} - \text{Clow}$ – экономия денежных средств при применении менее затратного препарата (руб.), Chigh – затраты на лечение более затратным препаратом (руб.), Clow – затраты на лечение менее затратным препаратом (руб.). Соотношение затраты–эффективность рассчитывали по формуле: $\text{CER} = \text{DC}/\text{EF}$, где CER – соотношение затраты–эффективности* (выявляет затраты, необходимые на единицу эффективности, на один случай целевого АД); DC – прямые медицинские затраты; EF – эффективность лечения (% больных, достигших целевого уровня АД). Данный анализ позволил определить, насколько затраты на тот или иной препарат соответствовали его эффективности.

Результаты и обсуждение

Оба исследуемых препарата оказывали хороший антигипертензивный эффект, усиливающийся при переводе пациентов на комбинированную терапию. Ирумед достоверно лучше снижал АД как по АД кл., так и по данным СМАД. Через 2 недели приема лизиноприла в дозе 10 мг/сут в группе Ирумед АД снизилось с $158,4 \pm 7,4/98,2 \pm 4,4$ до $146,1 \pm 9,1/93,1 \pm 6,1$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), целевого уровня АД достигли 22% пациентов. В это же время в группе Диротона АД снизилось с $158,6 \pm 7,7/96,9 \pm 5,7$ до $151,5 \pm 8,7/92,4 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Снижение АД на фоне терапии Диротоном было достоверно меньше, чем при лечении Ирумедом (табл. 2), и целевого уровня АД достигли только 10% пациентов.

Через 2 нед после удвоения дозы лизиноприла АД составило $138,2 \pm 8,1/88,2 \pm 6,5$ ($p < 0,01$) и $143,9 \pm 8,3/90,5 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) в группах Ирумед и Диротона соответственно. На этом визите перевод на комбинированную терапию требовался достоверно реже ($p = 0,02$) у пациентов группы Ирумед (65%) по сравнению с пациентами

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая и лабораторная характеристика групп

Показатель	Ирумед, n=23	Диротон, n=21
Возраст, годы (M±sd)	52,8±9,9	52,3±7,8
Мужчины/женщины, %	43,5/56,5	42,9/57,1
ИМТ, кг/м ² (M±sd)	27,2±2,6	27,4±2,2
Предшествующая антигипертензивная терапия, %	65,2	66,7
АД кл., мм рт. ст. (M±sd)	158,4±7,4/98,2±4,4	158,6±7,7/96,9±5,7
ЧСС, уд/мин (M±sd)	73,5±7,9	76,0±9,7
Длительность АГ, годы (M±sd)	7,3±3,3	7,0±3,5
Степень АГ 1/2, %	30,4/69,6	33,3/66,7
Креатинин, мкмоль/л (M±sd)	96,1±11,3	95,8±14,5
Глюкоза, ммоль/л (M±sd)	5,8±0,8	5,6±0,9
АСТ, ЕД/л	17,3±3,7	17,0±6,7
АЛТ, ЕД/л	16,0±3,2	16,4±5,9
Калий, ммоль/л (M±sd)	4,5±0,5	4,5±0,3
Натрий, ммоль/л (M±sd)	143,1±3,1	142,1±2,8

По всем указанным показателям группы не отличались друг от друга.

Таблица 2. Динамика АД кл. на фоне лечения Ирумедом и Диротоном.

Показатель	Ирумед	Диротон	p Ирумед-Диротон
Визит 1–2	-12,3±6,0/-5,1±1,3	-7,1±3,6/-4,5±1,9	<0,0001
Визит 2–3	-7,9±4,3/-4,9±2,3	-7,6±4,8/-1,9±2,7	0,01/0,04
Визит 3–4	-6,5±5,8/-4,3±5,4	-5,8±5,7-2,4/±3,8	нд
Визит 3–4	-1,1±4,1/-0,8±1,4	-0,6±1,9/-0,2±0,9	нд
Визит 1–5	-27,8±8,6/-15,1±6,9	-21,1±6,9/-9,0±5,9	<0,01

Таблица 3. Динамика показателей СМАД на фоне лечения Ирумедом и Диротоном.

Показатель	Ирумед	Диротон	p Ирумед-Диротон
САД (24), мм рт. ст.	-23,5±9,9	-15,7±9,8	0,01
ДАД (24), мм рт. ст.	-15,6±6,8	-9,7±7,8	0,01
ЧСС (24), уд/мин	-1,1±10,8	-0,8±8,8	нд
САД (день), мм рт. ст.	-23,5±11,1	-15,2±9,5	0,003
ДАД (день), мм рт. ст.	-15,3±7,7	-9,7±7,4	0,01
ЧСС (день), уд/мин	1,0±10,0	-1,2±11,0	нд
САД (ночь), мм рт. ст.	-23,8±11,7	-15,9±10,8	0,04
ДАД (ночь), мм рт. ст.	-16,1±9,6	-10,1±10,0	0,03
ЧСС (ночь), уд/мин	-1,9±9,2	-0,5±6,5	нд
СНС, %	1,9±7,8	1,6±6,8	нд

Таблица 4. Лечение пациентов при завершении исследования и его стоимость

Препарат		Группа терапии		
		Лизиноприл 10 мг	Лизиноприл 20 мг	ГХТ 25 мг
Ирумед	Стоимость 1 таблетки	5,52	8,36	8,4
	Кол-во пациентов	4	4	15
Стоимость 24 нед лечения Ирумедом ± ГХТ (n=23)				34 049,12
Диротон	Стоимость 1 таблетки	6,98	11,44	8,4
	Кол-во пациентов	2	2	17
Стоимость 24 нед лечения Диротоном ± ГХТ (n=21)				63 096,88

группы Диротона (81%) за счет большего антигипертензивного эффекта первого. В итоге через 6 недель лечения АД кл. в группе Ирумед было достоверно ($p<0,05$) ниже ($131,7±6,7/83,9±5,7$ мм рт. ст.), чем в группе Диротона ($138,1±9,1/88,1±7,3$ мм рт. ст.). На момент окончания исследования АД кл. у пациентов, лечившихся Ирумедом, составило $130,6±9,3/83,1±6,8$ и $137,5±9,0/87,9±7,3$ мм рт. ст. у пациентов группы Диротона ($p<0,05$).

Таким образом, за 24 нед на фоне моно- и комбинированной терапии Ирумед продемонстрировал достоверно большее снижение АД, чем Диротон (табл. 2), в результате чего целевого уровня АД достигли 82,6% пациентов, лечившихся препаратом Ирумед и 52,4% пациентов, лечившихся Диротоном ($p=0,03$). ЧСС в обеих группах за все время наблюдения достоверно не изменялась. Подобные результаты при лечении пациентов другими ИАПФ в виде монотерапии и в комбинации с ГХТ получили и другие исследователи [11–13].

При сравнении показателей СМАД в начале и в конце исследования (табл. 3) выявлено, что лечение Ирумедом привело к статистически значимому снижению среднесуточного САД и ДАД ($152,5±8,0$ и $96,0±6,7$ мм рт. ст. исходно против $129,0±10,6$ и $80,4±8,0$ мм рт. ст. после лечения; $p<0,001$). Аналогичные изменения произошли и при лечении Диротоном – $152,8±7,7$ и $95,5±10,2$ мм рт. ст. исходно, против $137,1±12,0$ и $85,8±11,8$ мм рт. ст. после лечения ($p<0,001$). Однако межгрупповое сравнение продемонстрировало достоверно более выраженное снижение среднесуточного как САД, так и ДАД в группе Ирумед ($p=0,01$). Среднедневное и среднечасовое САД и ДАД при лечении обоими препаратами также достоверно более эффективно снижались на фоне лечения Ирумедом ($p<0,05$). В результате целевого уровня АД по данным СМАД достигли 73,9% пациентов, принимавших Ирумед, и только 38,1% пациентов, принимавших Диротон ($p=0,02$). Степень ночью-

го снижения АД за время лечения достоверно не изменилась в обеих группах.

Переносимость лечения препаратами Ирумед и Диротон у всех пациентов была хорошей, различий по ней в группах выявлено не было. Биохимические показатели крови (калий, натрий, глюкоза, АЛТ, АСТ) на фоне лечения обоими препаратами статистически значимо не изменялись. Однако выявлено уменьшение содержания креатинина в плазме крови на $-14,9 \pm 13,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$) при лечении Ирумедом и на $-7,1 \pm 10,0$ мкмоль/л ($p < 0,01$) при лечении Диротоном. Это, видимо, является проявлением улучшения кровообращения в клубочках почек и нефропротективного эффекта ИАПФ [14–16].

Средняя стоимость моно- и комбинированной терапии у одного пациента в группе Диротона оказалась 3004,61 руб., а в группе Ирумед 1480,39 руб. (табл. 4). Экономическая выгода лечения одного пациента с АГ Ирумедом составила $3004,61 - 1480,39 = 1524,22$ руб. Это объясняется как большей антигипертензивной эффективностью Ирумед, так и его меньшей стоимостью. Расчет «упущенных возможностей»: $1524,22 / 1480,39 \times 100 = 102\%$. Таким образом, если бы все пациенты группы Диротона принимали Ирумед, то стоимость их лечения была бы в 2 раза ниже, или на эти же средства можно было бы лечить в 2 раза больше пациентов. Нами был рассчитан коэффициент затраты–эффективность, показывающий какие затраты (С) необходимы для достижения единицы эффективности (Е), в данном случае достижения целевого уровня АД на фоне лечения разными препаратами лизиноприла. В группе Ирумед этот коэффициент составил $34\ 049,12$ руб./82,6%=412, а в группе Диротона $63\ 096,88$ руб./52,4%=1204,13. Таким образом, затраты на лечения Ирумедом в 3 раза меньше, чем на лечение Диротоном.

В настоящее время фиксированные комбинации предпочтительны к назначению у пациентов с АГ высокого и очень высокого СС-риска. К преимуществам фиксированных комбинаций антигипертензивных средств над произвольными относятся: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению (чем меньше количество таблеток, тем лучше приверженность); потенцирование антигипертензивного эффекта вследствие разнонаправленности воздействия на патогенез АГ препаратов, составляющих комбинацию; уменьшение частоты побочных эффектов за счет их взаимной нейтрализации и низких доз каждого препарата в составе таблетки; снижение стоимости лечения (фиксированные комбинации всегда дешевле, чем их составляющие в тех же дозах по отдельности) [17, 18]. Это немаловажно для пациентов, врачей, органов здравоохранения и для государства. Широкую популярность среди пациентов, страдающих АГ, и практических врачей в последние годы завоевала фиксированная комбинация лизиноприла Ирумед (20 мг) с гидрохлоротиазидом (12,5 и 25 мг) [19].

Заключение

Лечение Ирумедом в виде моно- и комбинированной терапии достоверно эффективнее снижает клиническое артериальное давление, чем лечение Диротоном в виде моно- и комбинированной терапии ($p < 0,01$).

Лечение, основанное на Ирумеде, позволяет достоверно чаще достигать целевого уровня АД клинического и по результатам СМАД (82,6%/73,9% пациентов) по сравнению с Диротоном (52,4%/38,1% пациентов), $p = 0,03/0,02$.

Лечение обоими препаратами в виде монотерапии и комбинации с гидрохлоротиазидом не влияло на ЧСС, электролитный обмен и характеризовалось хорошей переносимостью.

Доказано фармакоэкономическое преимущество лечения Ирумедом, так как затраты при его использовании оказались в 3 раза меньше, чем при лечении Диротоном.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. *СН* 2002; 3: 7–11.
2. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2004; 4: 4–11.
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Комбинированная терапия ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком. *Систем. гипертен.* 2006; 8 (2).
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Гипертоническая болезнь: от А.Л. Мясникова до наших дней. *Кардиол. вестн.* 2010; 5 (1): 5–10.
5. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Рациональные комбинации в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2010; 6 (2): 192–6.
6. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J et al. Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25 (16): 1454–70.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Систем. гипертен.* 2007; 1: 18–26.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов (3-й пересмотр). *Кардиоваск. тер. и проф.* 2008; 7 (6; Прил. 2): 1–32.
9. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. ВНОК, секция Рациональной фармакотерапии. М., 2009; 56.
10. Язудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами Бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. *Фармакоэкономика.* 2009; 1: 25–31.
11. Галаявич А.С. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии. *Систем. гипертен.* 2006; 8(2).
12. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G et al. Different effects of antihypertensive regimens based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by Pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
13. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
14. Dagenais GR, Pogue J, Fox K et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368 (9535): 581–8.
15. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2007; 5: 79–82.
16. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Иррузид и Иррумед. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией. *Cons. Med.* 2005; 7: 1.
17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Медиа Медика, 2007.
18. Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. *Cons. Med.* 2010; 12 (1): 23–9.
19. Небиеридзе Д.В., Патова Ф.А., Иванишвили Н.С. и др. Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 1: 90–2.