Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления

Т.Е.Морозова✉, С.С.Андреев
ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Неэффективный контроль уровня артериального давления у российских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (менее 30% у женщин, менее 20% у мужчин) продемонстрирован в эпидемиологических исследованиях. В статье приводится обзор современных возможностей по повышению эффективности лечения артериальной гипертензии с помощью комбинированной антигипертензивной терапии и применения фиксированных комбинаций. Обсуждаются преимущества комбинированной антигипертензивной терапии, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинин и длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин в разных клинических ситуациях. Приводится обзор исследований, выполненных в условиях реальной клинической практики, доказавших эффективность и безопасность фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин.
Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фармакотерапия, комбинированная фармакотерапия, фиксированные комбинации, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, периндоприла аргинин, амлодипин, исследования реальной клинической практики.

✉temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Андреев С.С. Фиксированные комбинации в лечении артериальной гипертензии – реальный путь улучшения контроля артериального давления. Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 25–29.

Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control

T.E.Morozova✉, S.S.Andreev
I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

Insufficient control of blood pressure levels of the essential hypertension in Russia (less than 30% for women, less than 20% for men) was proven by epidemiology trials. This article is a review of the present opportunities to increase efficacy of treating hypertension by application of combined anti-hypertensive therapy and the advantages of fixed dose combinations (FDC). The authors scientifically prove the importance of using the combination, including angiotensin I-converting enzyme perindopril arginine and the long-half time dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine in various clinical cases. Also the article summarizes the research of real clinical practice proving the high efficiency and safety of perindopril arginine /amlodipine FDC.
Key words: arterial hypertension, antihypertensive treatment, pharmacological treatment, combination treatment, fixed dose combinations, angiotensin I-converting enzyme, calcium channel blockers, perindopril arginine, amlodipine, research of real clinical practice.

✉temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Andreev S.S. Fixed dose combinations for the treatment arterial hypertension: the real way to improve control. Systemic Hypertension. 2015; 12 (3): 25–29.

Введение

На протяжении последних десятилетий артериальная гипертензия (АГ) вносит самый большой вклад в преждевременную смертность взрослого населения [1, 2]. Несмотря на достижения современной медицины и фармакотерапии, проблема АГ не теряет свою актуальность: по данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность ее в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40% у мужчин и женщин; частота же контроля – лишь у 27–30% женщин и 14–18% мужчин [2, 3]. В свою очередь, неадекватный контроль артериального давления (АД) экспертами Всемирной организации здравоохранения признан основной причиной смертности как в развитых, так и в развивающихся странах [4]. Отсутствие достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.) у большинства больных объясняется разными причинами, среди которых важное значение имеют такие факторы, как:

- недооценка немедикаментозных методов коррекции АГ;
- «терапевтическая инертность» при коррекции терапии;
- неадекватные дозы антигипертензивных препаратов (АГП);
- нерациональный выбор препаратов и режима их дозирования;
- нерациональные комбинации лекарственных препаратов (ЛП) с повышением риска нежелательных явлений;
- многокомпонентные, сложные схемы приема ЛП;
- низкая приверженность терапии.

Современные рекомендации и место фиксированных комбинаций в терапии АГ

Комбинированные препараты для лечения гипертонической болезни появились еще в 1960-х годах, но именно в настоящее время завоевывают все большую популярность. В рекомендациях по диагностике и лечению АГ расширены показания для назначения комбинированной терапии: это не только пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), но и пациенты низкого/умеренного риска, у которых была неэффективна начальная монотерапия [5, 6].

В большом числе крупных клинических исследований, посвященных проблеме лечения АГ, особенно сочетающейся с другими факторами риска ССО (UKPDS, ASCOT, LIFE, RENAAL, MDRD и др.), 60–90% пациентов для достижения целевого АД требовалось назначение 2 препаратов и более. Также известно, что эффективность комбинированной терапии превышает эффективность монотерапии, что показал метаанализ 42 плацебо-контролируемых исследований, включивших 11 тыс. пациентов [7].

Рациональные комбинации ЛП имеют важные преимущества:

- влияние на разные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования АГ, что способствует достижению целевого уровня АД;
- возможность избежать «эффекта ускользания»;
- нивелирование неблагоприятных эффектов каждого из препаратов;
- обеспечение более эффективной органопротекции;

- создание условий для обратного развития при поражении органов-мишеней;
- снижение риска ССО;
- возможность применения более низких доз обоих ЛП, что сочетается с меньшим количеством побочных эффектов.

К отрицательным сторонам комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) можно отнести рост числа принимаемых таблеток, что сопровождается значимым снижением комплаенса, особенно у молодых пациентов. Как было показано в исследовании L.Osterberg еще в 2005 г., при переходе с однократного на четырехкратный прием лекарств приверженность терапии падает с 80 до 50% [8].

Число принимаемых таблеток можно снизить за счет использования фиксированных комбинаций ЛП. Дополнительные достоинства фиксированных комбинаций:
- потенцирование гипотензивного эффекта;
- комбинированное влияние на органы-мишени и более выраженная органопротекция;
- нейтрализация контррегуляторных механизмов, препятствующих контролю АД;
- простота назначения комбинации;
- увеличение числа пациентов-«ответчиков» и числа достигших целевого АД;
- однократный прием в сутки;
- более низкая стоимость лечения;
- исключение нерациональных комбинаций.

Недостатки фиксированных комбинаций достаточно немногочисленны: сложность определения препарата, вызывающего нежелательные реакции, и сложность титрации доз. Последнюю проблему помогает решить линейка с разными сочетаниями доз (например, у препарата Престанс («Лаборатории Сервье», Франция) соотношение периндоприла аргинин/амлодипин – 5/5, 5/10, 10/5, 10/10 мг в 1 таблетке), что позволяет индивидуализировать лечение.

Преимущества фиксированных комбинаций были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32 331 пациента, страдающего АГ: в нем было показано не только повышение приверженности на 29%, но и повышение эффективности АГТ на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% [8].

При назначении комбинированной терапии чрезвычайно важным является вопрос выбора конкретных АГП. При этом следует учитывать разные факторы, такие как возраст пациента, предшествующий опыт АГТ, наличие признаков поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов у комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокатора медленных кальциевых каналов (антагониста кальция – АК) пролонгированного действия имеется наибольшее количество показаний:
- АГ у пожилых больных;
- изолированная систолическая АГ;
- метаболический синдром;
- поражение органов-мишеней (гипертрофия миокарда левого желудочка, бессимптомный атеросклероз);
- коморбидные состояния и ассоциированные клинические состояния (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь и перенесенный инсульт, нефропатия, заболевания периферических сосудов) [5, 6].

Безусловно, такой широкий спектр показаний для данной комбинации АГП определяется тем, что оба эти класса являются хорошо изученными и доказавшими свои бесспорные преимущества.

Преимущества периндоприла

На сегодняшний день периндоприл является одним из самых хорошо изученных представителей класса ИАПФ: его эффективность и безопасность изучены в таких крупных исследованиях, как PROGRESS, EUROPA, ASCOT, HYVET, ADVANCE и др.

Важным эффектом АГТ является, помимо собственно антигипертензивного эффекта, благоприятное воздействие на органы-мишени. Кардио-, нефро-, церебро- и ангиопротективные эффекты периндоприла имеют большую доказательную базу как в международных, так и в российских исследованиях. Следует отметить несомненные преимущества периндоприла перед другими ИАПФ, которые объясняются его высоким сродством к тканевым компонентам ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, периндоприл в сравнении с эналаприлом при сопоставимой антигипертензивной эффективности обладает более выраженным церебропротективным эффектом, в большей степени улучшает когнитивные функции, по данным нейропсихологического тестирования, снижает уровни ангиотензина II и эндотелина-1, что было показано в исследовании, выполненном на нашей кафедре [9].

Преимущества амлодипина

Амлодипин – представитель III поколения группы блокаторов медленных кальциевых каналов, производных дигидропиридина, обладает обширной доказательной базой при АГ любой тяжести у разных групп больных.

Таблица 1. Основные эффекты ИАПФ периндоприла аргинина и АК амлодипина и значение синергизма их действия (адаптировано из R.Ferrari, 2008)

Эффект периндоприла аргинина	Эффект амлодипина	Клиническое значение потенцирования эффектов
Вазодилатация	Вазодилатация	Выраженный антигипертензивный и органопротективный эффекты
Уменьшение вазоконстрикции	Рефлекторная вазоконстрикция	
Антиоксидантный эффект	Антиоксидантный эффект	
Препятствие ремоделированию	Препятствие ремоделированию	
Положительное влияние на функцию эндотелия	Усиление коронарного кровотока	Положительное влияние на течение ишемической болезни сердца
Посткапиллярная вазодилатация	Прекапиллярная вазодилатация	Уменьшение периферических отеков, вызванных АК
Повышение активности тканевого активатора плазминогена	Повышение активности тканевого активатора плазминогена	Положительное влияние на свертывающую систему крови
Уменьшение уровня тканевого активатора плазминогена-1		
Подавление роста и пролиферации гладкомышечных клеток	Подавление пролиферации гладкомышечных клеток	
Уменьшение деградации матрикса		
Снижение адгезии моноцитов		

При длительном назначении амлодипин препятствует ремоделированию гипертрофии левого желудочка, причем по эффективности в регрессии гипертрофии левого желудочка не уступает ни ИАПФ, ни диуретикам. Амлодипин обладает выраженным ренопротективным действием при диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. По некоторым наблюдениям, данное действие амлодипина столь же выраженно, как и действие ИАПФ, которые считаются препаратами выбора этих больных. Доказан синергизм амлодипина со статинами (в частности, с аторвастатином) в антиатеросклеротическом действии [10].

Высокая антигипертензивная и антиишемическая активность, протективные эффекты для основных органов-мишеней (головного мозга, сердца, почек и сосудов), метаболическая нейтральность (отсутствие отрицательного влияния на углеводный, липидный, пуриновый и минеральный обмен), хорошая переносимость обусловили большую популярность амлодипина для лечения АГ и включение его во множество фиксированных комбинаций с представителями разных классов АГП (β-адреноблокаторов, ИАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, диуретиков, прямых ингибиторов ренина).

Фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипина бесилат (Престанс): взгляд клинического фармаколога

Важнейшим исследованием, положившим основу создания фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин, стал «мега-трайл» ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), включивший в себя 19 257 пациентов, страдающих АГ и имеющих 3 и более факторов риска ССО. Пациенты были разделены на 2 группы: получающие амлодипин с возможным добавлением периндоприла (к концу исследования только 15% пациентов получали монотерапию, остальные – комбинированную) или атенолол с возможным добавлением бендрофлуметиазида.

Исследование было завершено досрочно ввиду очевидного преимущества группы амлодипин/периндоприл перед группой атенолол/тиазидный диуретик в виде достоверного снижения практически по всем конечным точкам: нарушения мозгового кровообращения – на 23%, суммарная частота ССО – на 16%, общий риск коронарных осложнений – на 13%, суммарный риск кардиоваскулярной смерти – на 13%, а также общей смертности – на 11%.

ASCOT-BPLA – не просто исследование, в которое вошли данные большого числа пациентов. Оно определило изменение тактики терапии и дало старт серии клинических испытаний, за основу которых были взяты блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и АК [11].

И периндоприл, и амлодипин являются препаратами с длительным периодом действия (остаточная блокада тканевого АПФ через 24 ч после приема периндоприла составляет более 80%, равновесный период полувыведения амлодипина – около 45 ч), что, с одной стороны, обусловливает назначение ЛП 1 раз в сутки, с другой – обеспечивает некоторый «коридор» во времени приема без

Синергизм АК и ИАПФ, приводящий к уменьшению побочных эффектов.

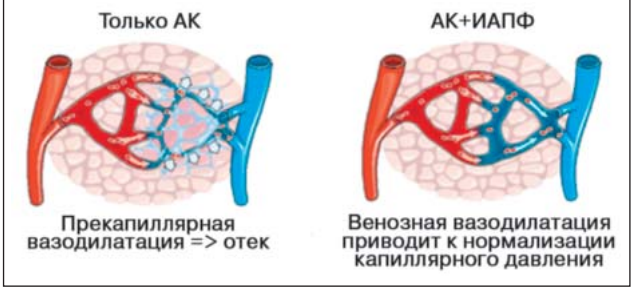

Таблица 2. Клинические исследования комбинации периндоприл/амлодипин

Название	Число пациентов	Характеристики пациентов, включенных в исследование	Препарат сравнения	Длительность наблюдения, мес, медиана	Результат
ASCOT [11]	19 257	АГ + 3 и более факторов риска ССО	Амлодипин/ периндоприл vs атенолол/ бендрофлуметиазид	66	-11% смертность от всех причин (p=0,0247); -24% сердечно-сосудистая смертность (p=0,001); -23% инсульт (p=0,0003); -30% новые случаи сахарного диабета (p<0,0001)
Исследования в реальной клинической практике					
M.Girish и соавт. [17]	654	Неконтролируемая на фоне другой терапии АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	–	Достижение целевого АД на 6,5% больше, чем в монотерапии
SYMBIO [18]	2132	Неконтролируемая на фоне другой терапии АГ + высокий риск ССО	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 74% случаев
STRONG [13]	1250	Неконтролируемая на фоне монотерапии АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин 4/5 мг	2	66,1% случаев – достижение целевого АД, нежелательные явления – около 1%
КОНСТАНТА [16]	2617	Неконтролируемая на фоне монотерапии, свободной или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 83,1% случаев, среди леченных только Престансом – 78,5%. Снижение вариабельности межвизитного АД
ПРОРЫВ [19]	4115	Неконтролируемая на фоне монотерапии, или свободной, или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Эффективность 89% при переводе с 1 ЛП, с комбинации 2 препаратов – 80,2%, с 3 препаратов – 70,2%
ПРОРЫВ 2 [20]	90	Неконтролируемая на фоне монотерапи, или свободной, или фиксированной комбинации АГ	Фиксированная комбинация периндоприл/ амлодипин	3	Достижение целевого АД в 80% случаев

Таблица 3. Клинические преимущества фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин (адаптировано из R.Ferrari, 2008)

Клинические ситуации и прочие аспекты	Преимущества
АГ	• Два хорошо изученных АГП с доказанным влиянием на «жесткие» конечные точки, в том числе при совместном применении (ASCOT-BPLA) • Потенцирование механизмов действия • Эффективный 24-часовой контроль АД
Ишемическая болезнь сердца	• Влияние на прогноз (периндоприл) и симптомы (амлодипин) стабильной ишемической болезни сердца • Эффективный контроль АД обеспечивает уменьшение частоты ангинозных приступов
Сахарный диабет типа 2	• Снижение числа новых случаев сахарного диабета • Метаболическая нейтральность комбинации • Антипротеинурический эффект при диабетической нефропатии
Побочные эффекты	• Уменьшение отеков голеней (по сравнению с монотерапией амлодипином) • Уменьшение кашля (по сравнению с монотерапией периндоприлом)
Фармакоэкономика	Экономические выгоды при длительном применении (затраты/эффективность, снижение частоты визитов к врачу и др.)

потери антигипертензивного и органопротективного эффекта. Это особенно важно для пациентов трудоспособного возраста и больных с нарушением когнитивных функций.

С точки зрения клинической фармакологии комбинация периндоприла аргинин/амлодипин имеет значимые преимущества по влиянию на различные звенья патогенеза АГ, а также позволяет взаимно нивелировать побочные эффекты каждого компонента (табл. 1). На примере данной комбинации хорошо понятен один из видов синергизма ЛП – потенцирование, при котором эффект от одновременного применения препаратов больше суммы эффектов каждого препарата, примененного по отдельности в той же дозе [12].

Синергизм периндоприла аргинина и амлодипина также благоприятно отражается на профиле побочных эффектов комбинированного препарата. АК дигидропиридиновой группы могут вызывать периферические отеки, поскольку при их применении наблюдается более выраженная вазодилатация прекапиллярных, чем посткапиллярных сосудов. При лечении амлодипином этот побочный эффект возникает у многих пациентов, при этом его частота больше у женщин, чем у мужчин, а также больше при приеме дозы 10 мг, чем дозы 5 мг/сут. Одновременный прием ИАПФ периндоприла аргинина препятствует развитию этого вторичного эффекта АК благодаря способности ИАПФ расширять венозные сосуды, что приводит к нормализации капиллярного дав-

ления и уменьшению экссудации жидкости в интерстиций (см. рисунок). Хорошая переносимость комбинации периндоприла аргинин/амлодипин убедительно продемонстрирована в исследовании STRONG, в ходе которого периферические отеки возникали не более чем у 1% пациентов [13].

Важным дополнительным преимуществом препарата Престанс является и то, что препарат не только снижает уровень АД, но и обеспечивает его большую стабильность на достигнутых значениях, т.е. снижает вариабельность АД. Хорошо известно, что риск развития ССО связан не только с уровнем абсолютного АД, но и с его колебаниями в разные промежутки времени, т.е. повышенной вариабельностью. При этом значение имеют как вариабельность по данным суточного мониторирования АД, так и межвизитная вариабельность, или вариабельность клинического АД. Межвизитная вариабельность признается важным фактором контроля АД и прогноза при длительной АГТ, а также может рассматриваться как мишень действия для оптимизации АГТ [14, 15]. В российском исследовании КОНСТАНТА комбинация периндоприла аргинин/амлодипин показала значительное снижение вариабельности АД в условиях реальной клинической практики [16].

Не менее важны и другие исследования, проведенные в реальной клинической практике, особенно на популяции российских пациентов. Все они продемонстрировали высокую антигипертензивную активность Престанса, в том числе у больных, получавших ранее комбинированную терапию. Показана и хорошая переносимость данной комбинации (частота наиболее частого нежелательного явления, отеков, составила около 4%). Данные этих исследований представлены в табл. 2.

Обобщение имеющейся на сегодняшний день доказательной базы по изучению эффективности и безопасности комбинации периндоприла аргинин/амлодипин позволяет констатировать, что данная комбинация обладает несомненными преимуществами в различных клинических ситуациях у разных категорий пациентов, что существенно расширяет возможности ее применения (табл. 3) [12].

Заключение

Появление на российском фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций АГП – важный инструмент для практического врача, помогающий улучшить контроль у больных АГ и снизить число сердечно-сосудистых катастроф. Одна из таких комбинаций – периндоприла аргинин/амлодипин (Престанс) – показала высокую эффективность и безопасность, в том числе у российских больных.

Литература/References

1. Global Progamme on Evidence for Health Policy: WHO, World Health Report, 2002.
2. Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Kardiologiia. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
3. Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. i dr. Epidemiologiia arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
4. Ezzati 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.
5. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
6. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертонии», 2013. http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii / Klinicheskie rekomendatsii «Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii», 2013. http://www.cardioweb.ru/klinicheskie-rekomendatsii [in Russian]
7. Wald DS 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): 290.
8. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005; 353: 487–97.
9. Морозова Т.Е., Гонтаренко С.В., Кузьмина Е.Р. Принципы выбора ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Особенности периндоприла. Терапевт. арх. 2014; 9: 115–8. / Morozova T.E., Gontarenko S.V., Kuz'mina E.R. Printsipy vybora ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Osobennosti perindoprila. Terapevt. arkh. 2014; 9: 115–8. [in Russian]
10. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Современные аспекты фармакотерапии артериальной гипертензии: возможности амлодипина. Лечащий врач. 2013; 2: 7–12. / Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Sovremennye aspekty farmakoterapii arterial'noi gipertenzii: vozmozhnosti amlodipina. Lechashchii vrach. 2013; 2: 7–12. [in Russian]
11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an 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 multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
12. Ferrari R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. Curr Med Res Opin 2008; 24 (12): 3543–57.
13. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. Am J Cardiovasc Drugs 2009; 9: 135–42.
14. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8: 810–8. / Gorbunov V.M. Sovremennye predstavleniia o variabel'nosti arterial'nogo davleniia. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2012; 8: 810–8. [in Russian]
15. Rothwell PM et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum blood pressure and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
16. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертонии фиксированной комбинацией периндоприл А/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. Кардиология. 2013; 6: 25–34. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Iu.V., Luk'ianova E.A. i dr. Kombinirovannaia terapiia arterial'noi gipertonii fiksirovannoi kombinatsiei perindopril A/amlodipin v real'noi klinicheskoi praktike: organizatsiia i osnovnye rezul'taty programmy KONSTANTA. Kardiologiia. 2013; 6: 25–34. [in Russian]
17. Girish MP, Bahl V, Jadhav U et al. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. J Hypertens 2010; 28 (E-suppl. A): e98 [Abstract].
18. Hatala R et al. SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindopril/amlodipine. J Hypertens 2010; 28: 98–9.
19. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей-участников программы ПРОРЫВ. Неконтролируемая АГ – новые возможности в решении проблемы повышения эффективности лечения. Кардиология. 2012; 2: 29–35. / Karpov Iu.A., Deev A.D. ot imeni vrachei-uchastnikov programmy PRORYV. Nekontroliruemaia AG – novye vozmozhnosti v reshenii problemy povysheniia effektivnosti lecheniia. Kardiologiia. 2012; 2: 29–35. [in Russian]
20. Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Деев А.Д. Исследование ПРОРЫВ 2: влияние фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин на артериальное давление, измеренное в кабинете врача, с помощью суточного мониторирования и самоконтроля, у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией. Атмосфера. Новости кардиологии. 2014; 1: 2–8. / Karpov Iu.A., Gorbunov V.M., Deev A.D. Issledovanie PRORYV 2: vliianie fiksirovannoi kombinatsii perindopril/amlodipin na arterial'noe davlenie, izmerennoe v kabinete vracha, s pomoshch'iu sutochnogo monitorirovaniia i samokontrolia, u patsientov s nekontroliruemoi arterial'noi gipertoniei. Atmosfera. Novosti kardiologii. 2014; 1: 2–8. [in Russian]
21. Gupta AK, Poulter NR. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents, A Meta-Analysis. Hypertension 2010; 55: 399–407.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Андреев Сергей Сергеевич – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова