

Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии

Ю.А. КАРПОВ, д. мед. н., профессор

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Российской Федерации/

Резюме

Комбінована антигіпертензивна терапія – пріоритетний напрям у лікуванні артеріальної гіпертензії

Ю.О. Карпов

Загальновідомо, що ефективний контроль рівня артеріального тиску (АТ) дозволяє досягти значного зниження серцево-судинної захворюваності та смертності. На основі даних результатів великих рандомізованих досліджень та вивчення можливості проведення якісного контролю рівня АТ в умовах повсякденної клінічної практики, автор показує, що ефективний контроль АТ, досягнення його цільових рівнів у більшості хворих можливе шляхом застосування комбінованої терапії. У статті розглядаються комбінації антигіпертензивних препаратів, обґрунтовується поділ їх на раціональні, можливі та нераціональні, наводиться алгоритм вибору стартової терапії для досягнення цільового рівня АТ. На прикладі комбінованого препарату Ко-Диротон показано переваги застосування раціональної комбінації – «інгібітор АПФ + діуретик», її ефективність і органопротективні властивості.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбінована терапія, Ко-Диротон

Summary

Combined Anti-Hypertensive Therapy as the Most Appropriate Approach in Treatment of Arterial Hypertension

Yu.A. Karpov

The common knowledge is that efficient control of blood pressure level makes it possible to achieve significant decrease in cardiovascular morbidity and mortality rates. Basing on large randomized studies data, as well as personal professional experience derived from clinical practice concerning efficient blood pressure control, the author shows that target blood pressure levels in most patients could be achieved due to combined therapy. The author analyzes various combinations of antihypertensive drugs, classifies them as more and less efficient, and presents the algorithm to choose right initial therapy for achievement of target blood pressure levels. On the example of Co-Diroton combined drug, the advantages of rational combination of ACE inhibitor with diuretic have been shown, as well as its efficiency and organoprotective properties.

Key words: arterial hypertension, combined therapy, Co-Diroton

Результаты крупных рандомизированных исследований позволили прийти к выводу о том, что без эффективного контроля уровня артериального давления (АД) невозможно добиться значительного снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [1, 2]. В недавно опубликованном крупномасштабном эпидемиологическом исследовании в нескольких центрально- и восточно-европейских странах [3] было показано, что контроль АД по-прежнему недостаточен, причем это относится к больным, получающим антигипертензивную терапию (рис. 1). Стало понятно, что надежно контролировать АД только с помощью одного антигипертензивного препарата без широкого использования комбинированной терапии можно только у небольшого контингента больных артериальной гипертензией (АГ).

Например, в исследовании SHEP потребность в назначении комбинированной гипотензивной терапии возникла у 45% пациентов [4], в исследовании ALLHAT – у 62% [5], в исследовании INVEST – у 80% [6]. В исследовании LIFE лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат [7]. В исследовании ASCOT

у 9 из 10 пациентов, достигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более

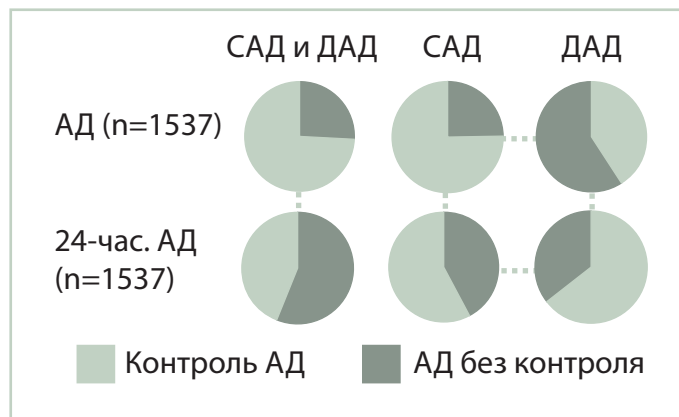



Рис. 1. Исследование BP-CARE: контроль артериального давления у больных артериальной гипертензией, получающих антигипертензивную терапию

®



КО-ДИРОТОН®

10 або 20 мг лізиноприлу + 12,5 мг гідрохлоротіазиду
по 10 або 30 таблеток в упаковці

**ЄДИНА
ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ
БЕЗ ВПЛИВУ НА ПЕЧІНКУ**

NB! Посилення гіпотензивної дії

NB! Зниження частоти
побічних ефектів

NB! Зручність прийому — 1 раз на день



Р.П. № UA/8634/01/01(02)

ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ



РІХТЕР ГЕДЕОН

Засновано у 1901 році

www.richter.com.ua

гипотензивных препаратов [8]. В исследовании HOT комбинированная терапия потребовалась 63% пациентам, достигшим целевого уровня диастолического АД 90 мм рт.ст., и 74% больным, достигшим значений 80 мм рт.ст. и ниже [9].

Необходимость проведения комбинированной терапии нашла весьма яркое подтверждение по результатам крупного проекта, в котором изучались возможности осуществления качественного контроля уровня АД в условиях повседневной клинической практики [10–15]. Проводилось исследование, в ходе которого было опрошено 3153 врача, предоставивших информацию о первых пяти больных с АГ на одном из амбулаторных приемов.

Были проанализированы данные 14 066 больных, получавших антигипертензивное лечение. Больных разделили на три группы согласно степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): группа 1 – без факторов риска (помимо наличия АГ); группа 2 – с одним или двумя факторами риска; группа 3 – наличие трех и более факторов риска, органические поражения или ассоциированные клинические состояния (сахарный диабет – СД, ишемическая болезнь сердца – ИБС и др.).

Частота контроля уровня АД заметно снижалась по мере повышения риска развития осложнений. У большей части (42,9%) больных группы 1 уровень АД был ниже 140/90 мм рт.ст., несмотря на то, что только 33% из них получали комбинированную терапию. В группе 3 адекватный контроль АД был только у 27% больных, хотя комбинацию из двух и более препаратов получали 50% больных. Эти данные указывают на то, что в общей клинической практике в целом неудовлетворительно обстоят дела с адекватным лечением АГ; хуже всего контролируется АД у больных с высоким риском развития осложнений. Улучшение контроля АД требует более частого применения комбинированной терапии: среди больных группы 3 с неконтролируемой АГ четверо из 10 больных находились на монотерапии.

В новых рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов (РМОАГ/ВНОК) назначение комбинации двух гипотензивных препаратов рассматривается как альтернатива монотерапии уже в начале лечения [2]. Используются комбинации двух, трех и более антигипертензивных препаратов. Комбинированная терапия имеет много преимуществ:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия препаратов на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов как за счет применения меньших доз комбинируемых средств, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов;
- обеспечение наиболее эффективной органопroteкции и снижение риска и числа ССО.

Комбинированная терапия должна соответствовать следующим условиям: взаимодополняющее действие препаратов; улучшение результата при их совместном применении; наличие близких фармакодинамических и фармакокинетических показателей препаратов, что особенно важно для фиксированных комбинаций.

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по артериальной гипертензии комбинации делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [2]. Все преимущества комбинированной терапии в полной мере реализуются только в рациональных комбинациях антигипертензивных препаратов. К ним относятся:

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) + диуретик;
- блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) + диуретик;
- ингибиторы АПФ + антагонисты кальция (АК);
- БАР + АК;
- дигидропиридиновый АК + блокаторы β -адренорецепторов (БАБ);
- АК + диуретик;
- БАБ + диуретик.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов, причем последние являются более перспективными (таблица).

Согласно современным представлениям в повышении АД принимают участие различные механизмы водно-минерального обмена, ренин-ангиотензиновая, симпат-адреналовая системы, тесно взаимодействующие между собой. Влияние на уровень АД антигипертензивных средств часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация двух препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными реакциями на каждый из них, значительно повышает частоту контроля уров-

Таблица. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных артериальной гипертензией в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Рекомендации
Поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	БРА/ИАПФ с ТД или АК
Бессимптомный атеросклероз	БРА/ИАПФ с АК
Микроальбуминурия	БРА/ИАПФ с ТД
Поражение почек	БРА/ИАПФ с ТД
Ассоциированные клинические состояния	
Предшествующий мозговой инсульт	Любые рациональные комбинации антигипертензивных препаратов
Предшествующий инфаркт миокарда	β -АБ/АК с БРА/ИАПФ, β -АБ с АК
Ишемическая болезнь сердца	β -АБ или АК с БРА или ИАПФ
Хроническая сердечная недостаточность	БРА/ИАПФ с β -АБ и ТД
Почечная недостаточность/протеинурия	БРА/ИАПФ с петлевым диуретиком
Заболевания периферических артерий	АК с БРА/ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилой возраст	БРА/ИАПФ с АК/ТД
Изолированная систолическая артериальная гипертензия	АК с ТД, АК или ТД с БРА/ИАПФ
Метаболический синдром	БРА/ИАПФ с АК/ТД
Сахарный диабет	БРА/ИАПФ с АК/ТД
Беременность	Метилдопа с АК/ β -АБ

Примечания (здесь и рис. 3, 4): БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ТД – тиазидные диуретики, АК – антагонисты кальция, β -АБ – блокаторы β -адренорецепторов.

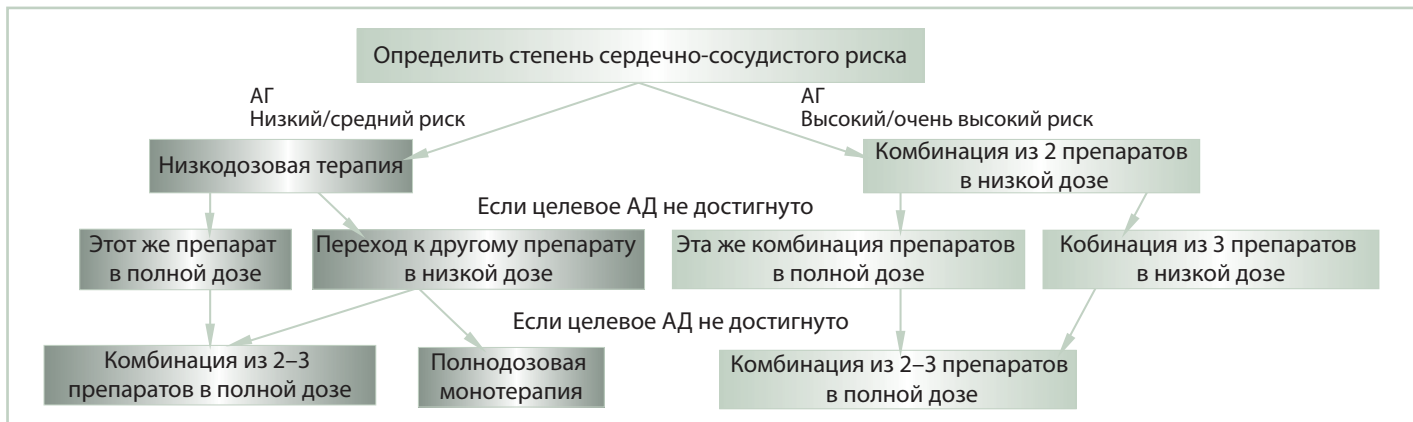


Рис. 2. Выбор стартовой терапии для достижения целевого уровня артериального давления

ня АД. Помимо того, необходимые для этих целей дозы в случае использования комбинации двух препаратов обычно ниже тех, которые требуются, если компоненты применяются в монотерапии. Все это имеет огромное значение с точки зрения переносимости: частота развития побочных эффектов для большинства классов антигипертензивных препаратов носит четко выраженный дозозависимый характер [2].

Когда начинать комбинированную терапию?

В большинстве случаев лечения больных АГ необходимо добиваться постепенного снижения АД до заранее определенных целевых уровней, с особой осторожностью – у пожилых пациентов, перенесших недавно инфаркт миокарда или инсульт. Количество назначаемых препаратов зависит от риска развития ССО, в стратификации которого большое значение придается уровню АД.

В настоящее время возможно использование двух стратегий стартовой терапии АГ: монотерапии и низкодозовой комбинированной терапии с последующим увеличением количества и/или дозы лекарственного средства при необходимости (рис. 2).

Монотерапия как стартовое лечение используется у лиц с низким или средним риском развития ССО, с 1-й степенью повышения АД. Эта схема лечения базируется на поиске оптимального для больного препарата. Присоединять второй препарат другого класса следует тогда, когда после назначения первого в адекватных дозах АД не поддается контролю. Преимущество монотерапии состоит в том, что в случае удачного подбора лекарственного средства больному не нужно будет принимать еще один препарат. Однако такая стратегия требует кропотливого поиска оптимального для данного больного антигипертензивного средства с частой сменой лекарственных препаратов и их дозировок, что лишает врача и больного уверенности в успехе и, в конечном итоге, может привести к снижению приверженности к лечению.

Комбинация двух препаратов рекомендуется у больных с высоким или очень высоким риском развития ССО, со 2-й и 3-й степе-

ню повышения АД. Например, если исходно (до начала лечения) уровень АД превышает на 20/10 мм рт.ст. необходимый целевой уровень, можно сразу назначать два препарата – либо в качестве отдельных приемов, либо в составе комбинации с фиксированной дозой [1, 2]. Комбинированная терапия на старте лечения предусматривает подбор эффективной комбинации препаратов с различными механизмами действия.

Какие препараты лучше комбинировать?

Многие антигипертензивные препараты можно комбинировать друг с другом, однако некоторые комбинации имеют преимущества перед другими не только из-за основного механизма действия, но и вследствие практически доказанной высокой антигипертензивной эффективности (см. таблицу). Ингибитор АПФ в комбинации с диуретиком является оптимальным выбором, при котором усиливаются преимущества и нивелируются недостатки каждого из средств [1, 2].

В рекомендациях указываются обстоятельства, которые следует учитывать при выборе препарата или их комбинации у кон-

	ИАПФ	БРА	ТД	β-АБ	АК дигидропиридиновые	АК недигидропиридиновые
ИАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
β-АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигидропиридиновые	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигидропиридиновые	Р	Р	Р	Н	В	Н

Рис. 3. РМОАГ/ВНОК 2010: комбинации антигипертензивных препаратов
Примечание: Н – нерациональные, В – возможные, Р – рациональные.

кретного больного (рис. 3). Однако наиболее привлекательными являются препараты, обладающие, помимо АД-снижающего действия, дополнительными, в первую очередь – органопротективными свойствами, что в конечном итоге должно обеспечить улучшение прогноза у больных с АГ при длительном применении. С этих позиций создание ингибиторов АПФ является огромным достижением в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Этот класс препаратов обладает высокой антигипертензивной эффективностью, отличается хорошей переносимостью, доказанным кардио-, васкуло- и ренопротективным действием и, что особенно важно, способствует снижению частоты ССО и повышению продолжительности жизни больных при длительном применении данной терапии.

При назначении этого класса препаратов сохраняется хорошее качество жизни (нормальная сексуальная активность, реакция на физическую нагрузку), в том числе у лиц пожилого возраста. Улучшение когнитивных функций на фоне приема ингибиторов АПФ у лиц пожилого возраста позволяет более широко использовать их у данной категории больных.

Ингибиторы АПФ являются метаболически нейтральными препаратами: на фоне их применения нет изменений липидного профиля, уровня мочевой кислоты, уровня глюкозы крови и инсулинорезистентности (по некоторым данным последние показатели могут даже улучшаться). Одно из новых положений Европейских рекомендаций по АГ (2009) – оценка риска развития СД на фоне применения антигипертензивных препаратов [11]. Как показали клинические исследования, АД-снижающие препараты могут как повышать, так и снижать вероятность появления нарушений углеводного обмена. По данным исследования ASCOT при применении комбинации БАБ + диуретик по сравнению с комбинацией антагонист кальция + ингибитор АПФ на 23% достоверно чаще отмечалось развитие новых случаев СД ($p < 0,007$) [8]. В исследовании INVEST у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне лечения верапамилом в комбинации с трандолаприлом риск развития СД был достоверно ниже по сравнению с больными, получавшими терапию ателнололом в комбинации с диуретиком [6].

Комбинация ингибитор АПФ + диуретик является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой гипотензивной эффективности, защите органов-мишеней, хорошей безопас-

ности и переносимости, а также привлекательным фармакоэкономическим показателем. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия диуретиков приводит к стимуляции ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чему противодействует ингибитор АПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ингибиторы АПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление диуретика, приводящего к повышению активности РАС, позволяет ингибитору АПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, отвечающих на терапию, и целевые уровни АД достигаются более чем у 80% пациентов. Ингибиторы АПФ предотвращают развитие гипокалиемии и снижают негативное влияние диуретиков на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Недавно проведенное большое российское исследование ПИФАГОР [12] показало, что, назначая комбинацию антигипертензивных препаратов, в большинстве случаев врачи отдают предпочтение ингибитору АПФ с диуретиком, причем фиксированные комбинации этих препаратов – наиболее популярны (рис. 4).

Комбинация ингибитор АПФ + диуретик: влияние на прогноз у больных артериальной гипертензией

Влияние этой комбинации на прогноз у больных с высоким риском осложнений оценивалось в нескольких клинических исследованиях – PROGRESS, ADVANCE, HYVET [13–15]. Комбинация ингибитора АПФ и диуретика индапамида, как было показано в исследовании PROGRESS, привела к большему снижению АД, чем один ингибитор АПФ, и параллельно – к лучшей профилактике повторного инсульта [13]. В исследовании ADVANCE для снижения риска развития осложнений была применена комбинация ингибитора АПФ с диуретиком у больных СД 2-го типа, что сопровождалось значительно большим АД-снижающим эффектом, чем назначение плацебо (различия САД и ДАД – 5,6 и 2,2 мм рт.ст. между группами соответственно) [14]. В ходе длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) это ассоциировалось с уменьшением на 9% связанных с СД осложнений (суммарная точка макро- и микрососудистых осложнений). Переносимость комбинации ингибитор АПФ + диуретик была очень хорошей, причем частота развития побочных явлений была незначительно ниже, чем в группе плацебо, отмечалась также высокая (>80%) приверженность к лечению в течение всего исследования. Аналогично и в исследовании HYVET большее снижение повышенного уровня АД в сравнении с группой плацебо у лиц старше 80 лет с применением в большинстве случаев комбинации индапамида с периндоприлом привело к значительному снижению общей смертности, частоты фатального инсульта и сердечной недостаточности [15].

Большой интерес представляют исследования, в которых изучалось действие фиксированной комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и тиазидного диуретика гидрохлортиазид. Исследования показали, что лизиноприл и гидрохлортиазид не

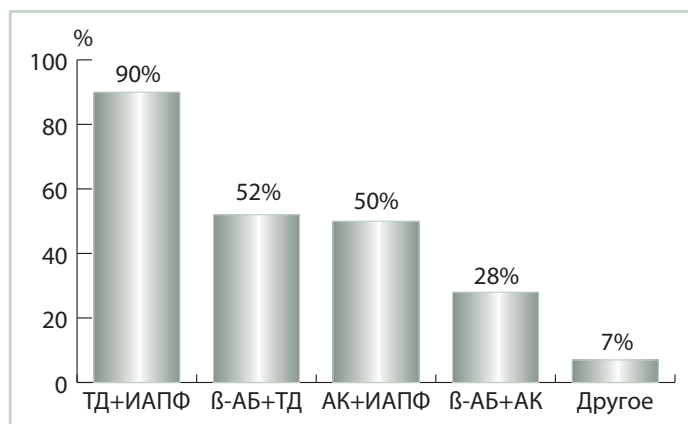


Рис. 4. Исследование ПИФАГОР: частота назначения различных комбинаций антигипертензивных препаратов

вступают между собой в лекарственные взаимодействия и не изменяют фармакокинетические характеристики друг друга [16, 17]. Gerc V. и соавторы установили, что таблетированные препараты, содержащие лизиноприл и гидрохлоротиазид, нормализуют АД у 81,5% пациентов с легкой и умеренной АГ [18]. Кроме того, показано, что фиксированная комбинация лизиноприла и гидрохлоротиазида более чем в половине случаев позволяет стойко снизить АД до нормального уровня у больных с высокой АГ, плохо контролируемой другими лекарственными препаратами (Ко-Диротон, «Гедеон Рихтер») [19].

Комбинация ингибитор АПФ + диуретик: органопротективные свойства

Наряду с контролем уровня АД защита органов-мишеней – одна из важнейших целей антигипертензивной терапии. В этом отношении комбинированная терапия также имеет преимущество по сравнению с монотерапией, что обусловлено более эффективным контролем АД и органопротективными свойствами каждого из препаратов.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором, значительно повышающим риск ССО (ИБС, хронической сердечной недостаточности, желудочковых аритмий). Обратное развитие (регресс) ГЛЖ на фоне гипотензивной терапии ассоциируется с дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска, что должно учитываться при выборе гипотензивного препарата. В исследованиях было показано, что применение комбинации ингибитора АПФ с диуретиком более эффективно уменьшает ГЛЖ. Эти данные нашли отражение в рекомендациях Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, где комбинация ингибитора АПФ с диуретиком отнесена к числу приоритетных (см. рис. 3). Так, в частности, через 12 недель приема фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида ГЛЖ уменьшается [18]. Кроме того, на фоне указанной терапии отмечается нормализация показателей липидного и углеводного обмена [19].

Микроальбуминурия является не только одним из первых проявлений поражения сосудистой стенки и почек при АГ, но и маркером неблагоприятного прогноза. Лечение на основе ингибиторов АПФ и диуретиков предупреждает прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшает альбуминурию [1, 2]. У этой категории больных использование комбинированных препаратов также может оказаться эффективным.

Основные показания к назначению рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, в частности ингибитор АПФ + диуретик, представлены в таблице.

Выводы

Уровень АД рассматривается как один из элементов системы стратификации общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска у больных АГ, а надежный контроль за ним может оказать благоприятное влияние на прогноз.

Применение фиксированной комбинации ингибиторов АПФ и тиазидных диуретиков (например, препарата Ко-Диротон)

у больных существенно улучшает контроль АД, оказывает органопротективное действие и значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. Эти данные свидетельствуют о большом потенциале данной комбинации и целесообразности более широкого ее внедрения в повседневную клиническую практику.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (3-й пересмотр). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008 – №6, прил. 2.
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
3. Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 218–225.
4. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
6. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2805–2816.
7. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
8. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. 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 randomized controlled trial // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 895–906.
9. Hansson L., Zanchetti J.A., Carruthers S.G. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1762.
10. Amar J., Vaur L., Perret M. et al. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRACTIC study) // J. Hypertens. – 2002. – Vol. 20. – P. 79–84.
11. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121–2158.
12. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III) // Фарматека. – 2009. – №12. – С. 98–100.
13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 1033–1041.
14. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 828–840.
15. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1887–1898.
16. Swaisland A.J. The pharmacokinetics of co-administered lisinopril and hydrochlorothiazide // J. Hum. Hypertens. – 1991. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 69–71.
17. Laher M.S., Mulkerrins E., Hosie J. et al. The effects of age and renal impairment on the pharmacokinetics of co-administered lisinopril and hydrochlorothiazide // J. Hum. Hypertens. – 1991. – Vol. 5 (Suppl. 2). – P. 77–84.
18. Gerc V., Begovic B., Vehabovic M. et al. Fixed combination lisinopril plus hydro-chlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened multicentre prospective clinical trial // Bosn. J. Basic Med. Sci. – 2007. – Vol. 7 (4). – P. 377–382.
19. Vegazo Garcia O., Usterri Caro J.L., Jimenez F.J. et al. Effectiveness of combined therapy at set doses in a cohort of hypertensive patients not controlled by single therapy // Aten. Primaria. – 2003. – Vol. 31 (3). – P. 163–169.