

- Престанс 5/5 мг – 1 таблетка утром;
- аторвастатин 10 мг – 1 таблетка на ночь.

Через 3 нед пациентка пришла на повторный плановый визит для контроля получаемой гипотензивной терапии. По дневнику самоконтроля повышения АД >135/80 мм рт. ст. не зафиксировано. За время непрерывной гипотензивной терапии побочных действий пациентка не отмечала. Было назначено проведение повторного СМАД на фоне получаемой терапии через 1 нед после повторного визита, при котором отмечалась нормализация АД и нагрузочных индексов (табл. 2).

Пациентке рекомендовано продолжать непрерывный прием данной гипотензивной терапии с последующим контролем терапии на плановых визитах.

Таким образом, можно утверждать, что фиксированная комбинация амлодипина и периндоприла Престанс обладает следующими преимуществами в клинической практике при лечении пациентов с АГ: эффективно снижает цифры АД до целевых значений, в том числе по основному показателю СМАД, имеет хорошую переносимость, дает возможность приема двух препаратов в одной таблетке.

Новая фиксированная комбинация нитрендипина и эналаприла в помощь поликлиническому врачу

Я.А.Орлова

Медицинский научно-образовательный центр ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова; кафедра многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины ФГОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1] и высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), сопровождающих это заболевание, определяют социальное значение борьбы с повышенным артериальным давлением (АД) [2]. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, мужчины и женщины, имеющие систолическое АД (САД) 180 мм рт. ст. и более, живут на 10 лет меньше по сравнению с теми, кто имеет систолическое давление менее 120 мм рт. ст. [3]. При этом АГ часто имеет стертую клинику, высокий процент больных не подозревают о своей проблеме и не обращаются к врачу. Но даже при своевременной диагностике лишь около 1/3 пациентов получают адекватное лечение, позволяющее достичь и длительно поддерживать целевой уровень АД. В большинстве случаев причиной этого является низкая приверженность пациентов лечению. Врачи амбулаторной практики знают, что в повседневной жизни пациенты забывают принимать лекарства, часто им кажется, что таблеток слишком много, и они начинают бояться «лекарственной зависимости», нередко существенным аргументом для принятия решения о продолжении терапии является стоимость препарата [4].

В последние десятилетия опубликован целый ряд работ, показавший, что приверженность пациентов лечению является ключевым фактором успешности антигипертензивной терапии и позволяет существенно снизить риск развития ССО независимо от класса применяемого препарата [5–8].

Большую роль в повышении комплаентности пациентов играет авторитет врача, его умение объяснить

пациенту всю пользу регулярной терапии и вероятные опасности неконтролируемого лечения. Однако цейтнот поликлинического приема в значительной степени ограничивает возможности специалистов.

Эффективный путь повышения приверженности пациентов лечению – создание препаратов длительного действия, позволяющих сократить прием до 1–2 раз в сутки, и использование комбинаций лекарственных средств уже на первом этапе подбора терапии. Очевидными преимуществами начала терапии с комбинации является высокая вероятность быстрого достижения целевого АД без потери доверия к врачу при многочисленных сменах препаратов. Недавно опубликованный опрос показал, что пациенты, получающие комбинированную терапию, реже отказываются от лечения, чем больные, которым назначена любая монотерапия [9]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ начиная с 2007 г. закрепляется возможность назначения комбинированной терапии пациентам высокого риска и пациентам с выраженным повышением АД уже на первом приеме [10, 11]. Американские эксперты рекомендуют сразу назначать 2 антигипертензивных препарата при САД 160 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) 100 мм рт. ст. [12, 13]. В соответствии с российскими рекомендациями комбинация двух препаратов должна быть предпочтительна у больных АГ 2–3-й степени с высоким или очень высоким риском ССО [14] (табл. 1).

В новых Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2013 г. [11] схема оптимальных комбинаций претерпела некоторую модификацию в сравнении с более ранними версиями (рис. 1). Сохранили свои позиции диуретики: их можно сочетать с блока-

Таблица 1. Назначение комбинации из двух антигипертензивных препаратов в качестве первой линии терапии АГ в различных национальных рекомендациях

Рекомендации по диагностике и лечению АГ	Ситуации, при которых комбинированная терапия предпочтительна для начала лечения
ASH/ISH – 2014 [15]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
JNC 8 – 2014 [12]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
ANA/ACC/COC – 2014 [13]	САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.
ESH/ESC – 2013 [11]	Значительное повышение АД или высокий/очень высокий сердечно-сосудистый риск
NICE – 2011 [16]	-
РМОАГ/ВНОК – 2010 [14]	АГ 2–3-й степени с высоким или очень высоким риском ССО

торами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и блокаторами кальциевых каналов (БКК), а при необходимости и с β-адреноблокаторами (β-АБ). Считается оптимальным сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) с БКК. К числу неприемлемых комбинаций отнесено совместное назначение ИАПФ и БРА.

По данным ряда исследований [17, 18], наиболее популярной комбинацией в нашей стране является сочетание блокатора РААС и диуретика. Тем не менее многие эксперты считают предпочтительной комбинацию ИАПФ с БКК [16]. В исследовании ACCOMPLISH [19] было продемонстрировано, что комбинация ИАПФ+БКК превосходила комбинацию ИАПФ+диуретик по снижению риска развития ССО на 20%, несмотря на сходное снижение уровня офисного АД. Сопоставимость контроля АД была подтверждена и в субисследовании с использованием суточного мониторирования АД (СМАД) [20]. Комбинированная терапия ИАПФ и дигидропиридиновым БКК была более эффективна в профилактике ССО, чем комбинация β-АБ и диуретика в исследовании ASCOT-BPLA [21].

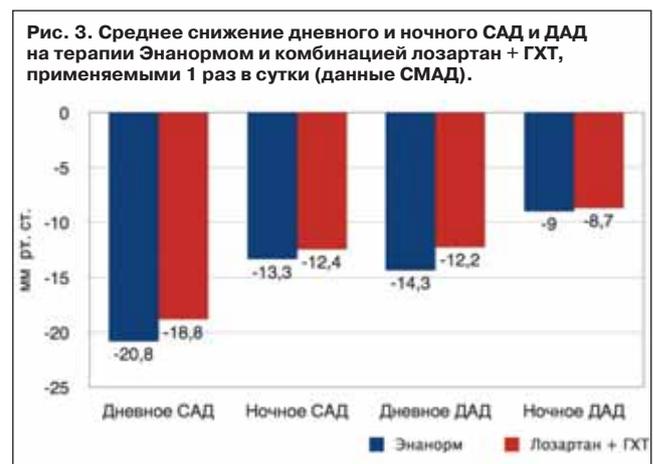
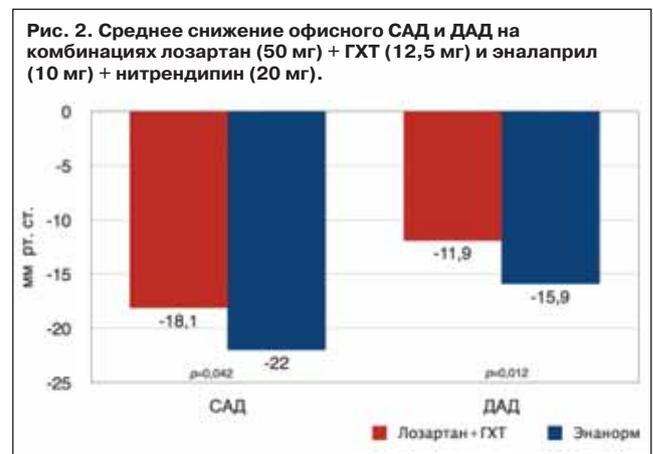
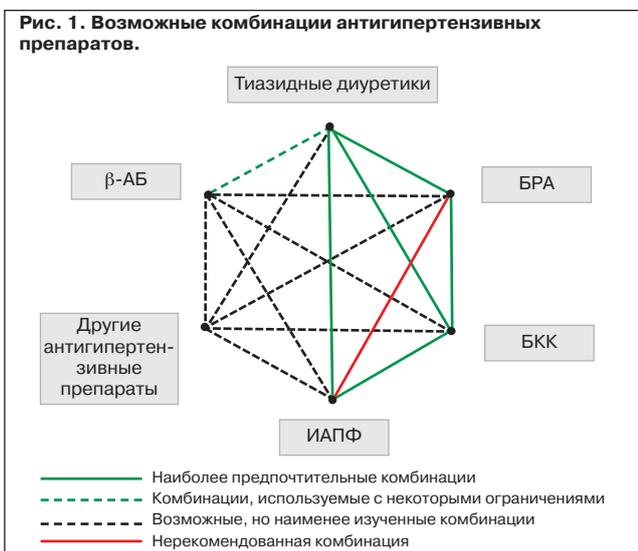
В последние годы [11, 12] особое место уделяется фиксированным комбинациям препаратов (ФКП). В первую очередь это связано с повышением приверженности пациентов лечению при уменьшении количества таблеток, принимаемых в течение дня. По данным метаанализа S.Bangalore и соавт. [22], ФКП уменьшает риск несоблюдения режима приема терапии на 26% в сравнении со свободной комбинацией лекарственных средств. Кроме того, наличие ФКП уменьшает вероятность назначения нерациональных сочетаний. Рекомендация по предпочтительному использованию лекарственных форм, содержащих фиксированные дозы двух антигипертензивных препаратов, получила одобрение европейских экспертов и имеет достаточно высокий класс доказанности – Ib В [11].

Антигипертензивные препараты, объединенные в фиксированную комбинацию, должны обладать взаимодополняющими механизмами действия в отношении снижения АД и в идеале нивелировать побочные эффекты друг друга.

В состав новой на российском рынке ФКП Энанорм вошли ИАПФ эналаприл (10 мг) и дигидропиридиновый БКК нитрендипин (20 мг). Разные точки приложения обеспечивают **фармакологический синергизм** этих препаратов в отношении влияния на патогенез АГ. ИАПФ уменьшает активность фермента, который катализирует переход неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II, оказывающий выраженный вазопрессорный эффект, а также замедляет распад мощно-

го вазодилатора брадикинина. Под действием эналаприла уменьшаются продукция минералокортикоидов, активность симпатoadреноловой системы, снижаются реабсорбция натрия и выведение калия. Механизм действия БКК заключается в неконкурентном блокировании потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа. Это приводит к снижению трансмембранного потока ионов кальция и уменьшению общего количества ионов кальция, достигающих внутриклеточных структур. В результате ослабляется кальций-кальмодулинзависимая активация киназы легких цепей миозина, уменьшается их фосфорилирование, снижается актин-миозин-аденозинтрифосфатазная активность, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки. В результате происходит стойкое снижение тонуса артерий и артериол, уменьшается общее периферическое сосудистое сопротивление.

Эффективность комбинации двух препаратов из разных классов антигипертензивных средств была продемонстрирована в метаанализе, включавшем более 40 исследований. Такой подход увеличивал степень снижения АД и число ответивших на лечение сильнее, чем повышение дозы одного препарата [23]. Совместный анализ испытаний ENIAS I и II показал лучший результат ФКП эналаприла и нитрендипина по сравнению с каждым из ее компонентов. Перевод пациентов с монотерапии эналаприлом или нитрендипином на их комбинацию увеличил долю «ответчиков» (ДАД < 90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст.; САД < 140 мм рт. ст. или снижение на 20 мм рт. ст.) на 14% [24]. В исследовании MAPA [25] фиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина превосходила по антигипертензивному эффекту комбинацию БРА лозартана и диуретика гидрохлортиазида (ГХТ) в стандартных дозах (рис. 2). В этой же работе СМАД подтвердило эффективность снижения АД на терапии Энанормом как в дневное, так и в ночное время (рис. 3).



Отличия в механизмах действия ИАПФ и БКК определяют более низкую частоту развития побочных эффектов при их совместном применении. ИАПФ, вызывая дилатацию посткапиллярных венул, снижают гидростатическое давление в капиллярах, тем самым предотвращая отеки голеней, возникающие на фоне приема дигидропиридинов вследствие дилатации прекапиллярных артериол и повышения внутрикапиллярного давления. Уменьшая активность симпатoadрeнальной системы, ИАПФ уменьшают вероятность развития тахикардии, развивающейся при приеме БКК. По данным метаанализа, включившего 17 206 пациентов (средний возраст 56 лет, из них 55% мужчины), при сочетанном использовании БКК с блокаторами РААС вероятность развития периферических отеков снижалась на 38% ($p < 0,00001$) в сравнении с монотерапией БКК, а количество отмен БКК сокращалось больше чем в 2 раза [26]. Обращает на себя внимание, что ИАПФ были значительно более эффективны, чем БРА, в снижении риска развития отеков (относительный риск 0,74, 95% доверительный интервал 0,64–0,84, $p < 0,0001$).

В исследовании ENEAS II [25] было показано, что после присоединения к нитрендипину эналаприла частота отеков снизилась в 3 раза в сравнении с терапией одним нитрендипином.

Интересные данные были представлены A.Venetos и соавт. в отношении «генетического синергизма»

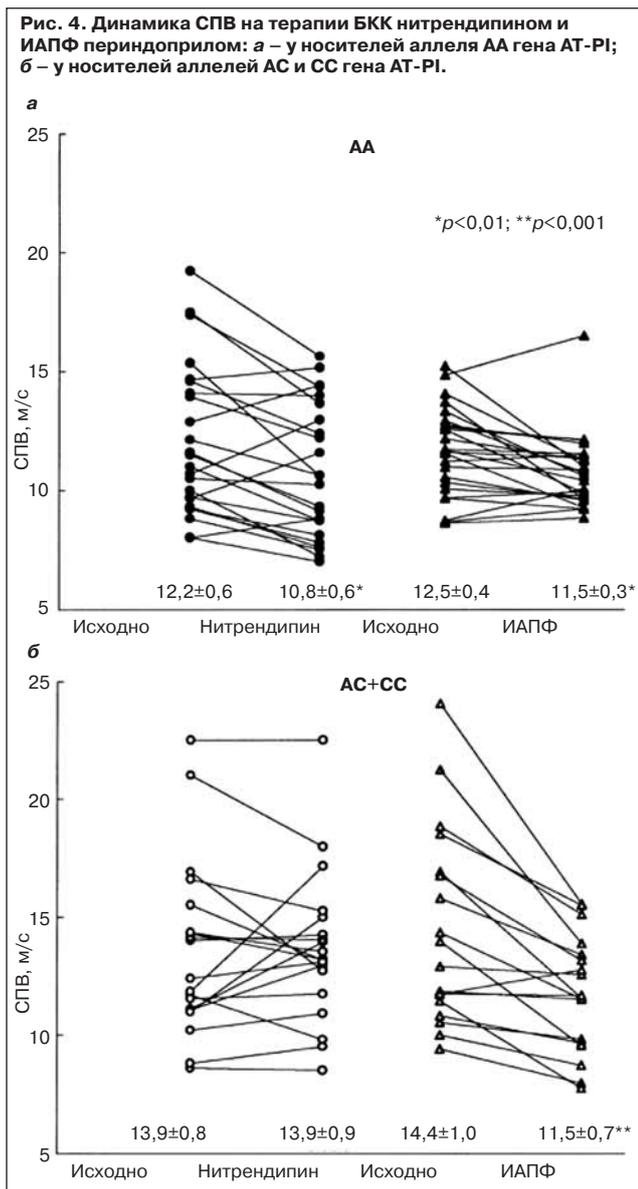
нитрендипина и ИАПФ [27]. Известно, что ИАПФ обладают положительным действием на жесткость артерий независимо от степени снижения АД [28–30]. Более того, в ряде исследований было показано, что полиморфизм генов, кодирующих разные компоненты РААС, ассоциирован со структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки [31, 32]. A.Venetos и соавт. изучили влияние ИАПФ периндоприла на скорость пульсовой волны (СПВ), основного показателя жесткости магистральных артерий, у пациентов с АГ и различными аллельными вариантами гена рецептора 1-го типа ангиотензина-II (AT-PI). Нитрендипин был, по сути, выбран как препарат контроля. Действительно, при сопоставимом антигипертензивном эффекте во всех группах на фоне длительной терапии ИАПФ имели место существенные различия в снижении СПВ – оно было в три раза большим у носителей аллеля С в сравнении с гомозиготами АА. Нитрендипин же, наоборот, оказывал более выраженное положительное действие на эластичность сосудов у АА-гомозигот, практически не оказывая влияния на носителей аллеля С (рис. 4).

Неожиданные результаты, выявившие зависимость влияния нитрендипина на жесткость магистральных артерий от полиморфизма гена AT-PI, не нашли в настоящее время окончательного объяснения. Однако данные этой работы показали, что совместное назначение нитрендипина с ИАПФ может быть эффективным в отношении снижения АД и улучшения эластичности артерий у больных АГ с любым аллельным вариантом гена AT-PI.

В более поздних работах также были показаны преимущества влияния комбинированной терапии БКК и ИАПФ на жесткость магистральных сосудов и другие маркеры поражения органов-мишеней (функция эндотелия, микроальбуминурия) в сравнении с монотерапией этими препаратами [33].

Клинический синергизм препаратов из групп БКК и ИАПФ проявляется и в их способности снижать риск развития ССО. ИАПФ превзошли БКК по предотвращению риска развития хронической сердечной недостаточности [34], кроме того, этому классу препаратов принадлежит первенство в отношении снижения вероятности развития острого инфаркта миокарда [35] и сахарного диабета типа 2 (СД 2) [36]. В то же время в метаанализе, включившем 175 634 больных с АГ, было показано, что риск инсульта был достоверно ниже в группе БКК дигидропиридинового ряда, чем при приеме других препаратов, независимо от степени снижения АД [37].

Говоря о ФКП эналаприла и нитрендипина, необходимо подробнее остановиться на исследовании Syst-Eur. В ходе основного рандомизированного двойного слепого исследования (Syst-Eur I) 4695 больных в воз-



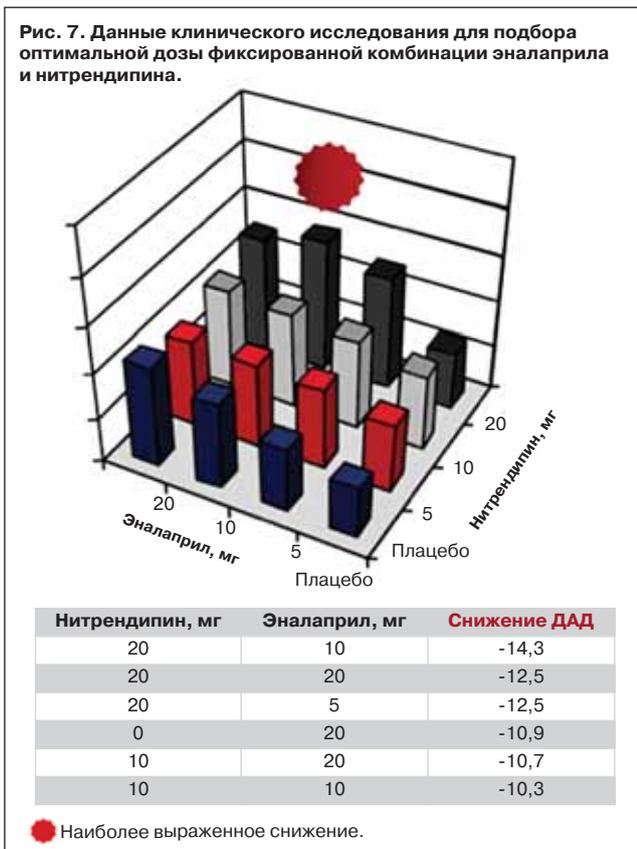
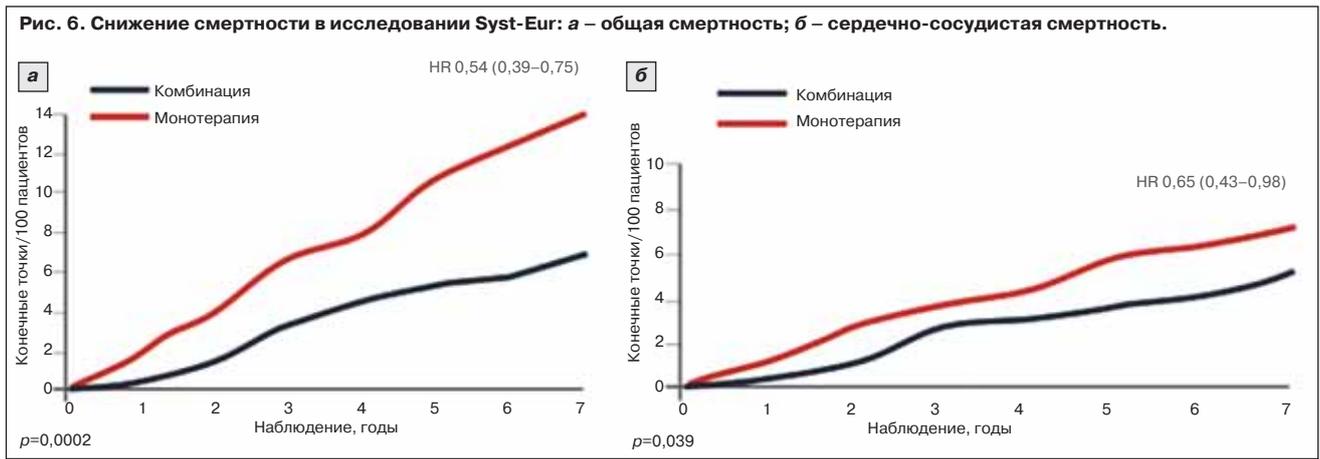


Таблица 2. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина: динамика АД после 3 мес лечения по сравнению с исходным уровнем

	Среднее снижение САД, мм рт. ст.	Среднее снижение ДАД, мм рт. ст.
Испания (n=6354)	-26,5	-14,9
Германия (n=13 946)	-29,5	-14,5
Австрия (n=1262)	-28,9	-13,5

Таблица 3. Нежелательные реакции в исследовании CENIT

Нежелательная реакция	Частота, %
Отеки	4,4
Покраснение лица	2,5
Головная боль	1,8
Кашель	0,8
Другое (головокружение, гипотензия, тахикардия)	4,7

расте более 60 лет с изолированной систолической АГ получали либо нитрендипин (10–40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5–20 мг/сут) и ГХТ (12,5–25 мг/сут), либо плацебо. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку в ходе 4 промежуточных анализов в группе нитрендипина было выявлено статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 42% (рис. 5) и ССО в целом на 31% [38].

После досрочного завершения исследования Syst-Eur I 3517 больных (как из группы нитрендипина, так и из группы плацебо) согласились принять участие в открытом исследовании Syst-Eur II, где всем пациентам был назначен нитрендипин [39]. Общая продолжительность наблюдения за больными, принимавшими участие в Syst-Eur I и Syst-Eur II, составила в среднем 6,28 года.

За время исследования Syst-Eur I среднее САД, измеряемое в положении сидя, снизилось со 173,8 до 151,3 и 161,7 мм рт. ст. в группах нитрендипина и плацебо соответственно. За время исследования Syst-Eur II в подгруппе больных, которые в ходе основного исследования также принимали нитрендипин, отмечено дальнейшее снижение САД до 141,3 мм рт. ст. В подгруппе больных, которые в ходе исследования Syst-Eur I принимали плацебо, а затем начали принимать нитрендипин, САД снизилось почти до такого же уровня – 142,1 мм рт. ст. Снижение САД до целевого уровня (150 мм рт. ст. и менее) было достигнуто у 80% больных.

Результаты анализа обобщенных данных, полученных в ходе исследований Syst-Eur I и Syst-Eur II, свидетельствуют о сохранении раннего положительного эффекта нитрендипина. При длительном наблюдении отмечено статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 28% ($p=0,01$). Следует отметить, что к концу исследования Syst-Eur II частота развития инсульта была сходной в подгруппах больных, которые в ходе основного исследования получали нитрендипин или плацебо. Частота развития инсульта в подгруппе больных, продолжавших принимать нитрендипин, за время исследования Syst-Eur II оказалась даже ниже, чем за время исследования Syst-Eur I.

Сходные данные были получены и при анализе частоты развития ССО: при длительном наблюдении отмечено статистически значимое снижение частоты развития ССО на 15% ($p=0,03$).

Субанализ клинических исходов у пациентов с СД 2 в исследованиях Syst-Eur показал снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 70% ($p<0,001$), риска развития инсульта – на 69% ($p=0,02$) [40]. Таким образом, в группе наибольшего риска – пожилые пациенты с СД 2 и изолированной систолической АГ – эффективность активной терапии была выше, чем в исследуемой популяции в целом.

Взаимодополняющее действие эналаприла и нитрендипина было подтверждено при анализе «досмот-

ра» Syst-Eur, опубликованного в 2010 г. [41]. Результаты, полученные при сравнении эффективности комбинированной терапии и монотерапии, показали статистически значимое снижение общей смертности на 46% и смертности от сердечно-сосудистых причин на 35% при совместном назначении ИАПФ и БКК (рис. 6). Таким образом, присоединение эналаприла позволило не только добиться контроля АД, но и улучшить прогноз АГ у пожилых пациентов по сравнению с монотерапией нитрендипином и плацебо.

Однако обсуждая очевидные достоинства ФКП, нельзя обойти и связанные с их назначением проблемы: оригинальные ФКП часто бывают более дорогими, чем аналогичные свободные комбинации; кроме того, их использование подразумевает меньшую гибкость в изменении дозы отдельных компонентов. Энанорм находится в том ценовом диапазоне, который считают для себя приемлемым 39% пациентов с АГ, согласно результатам исследования ПИФАГОР III [42]. Он зарегистрирован в Российской Федерации в одной дозировке – 10 мг эналаприла и 20 мг нитрендипина. Эта доза была подобрана в результате клинических исследований [43], показавших ее наибольшую эффективность и безопасность из 16 других дозовых комбинаций (снижение ДАД на 14,3 мм рт. ст. и САД на 16,9 мм рт. ст.); рис. 7.

Пострегистрационные испытания ФКП эналаприла и нитрендипина, включившие в общей сложности 21 562 пациента с АГ, проводились в Испании, Германии и Австрии [44–46]. Динамика АД на фоне 3-месячной терапии представлена в табл. 2.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование в Испании (исследование CENIT), составил $62,8 \pm 10,7$ лет. Это были больные с неконтролируемой АГ (выше 140/90 мм рт. ст.; для пациентов с СД – выше 130/85 мм рт. ст.) на монотерапии или комбинированной терапии (кроме комбинации эналаприла и нитрендипина), а также пациенты с плохой переносимостью ранее назначенной антигипертензивной терапии. Среднее снижение САД после 3 мес терапии составило 26,5 мм рт. ст., ДАД – 14,9 мм рт. ст. (см. табл. 2). Число пациентов, ответивших на лечение, составило 48% после 1 мес лечения и 73% после 3 мес. Добавление 3-го антигипертензивного препарата понадобилось только у 12% пациентов. Процент зарегистрированных нежелательных явлений (табл. 3) был небольшим, а характер их предсказуемым. Отрицательного влияния терапии ФКП эналаприла и нитрендипина на уровень глюкозы, мочевой кислоты, креатинина и характер липидного спектра выявлено не было [44].

Заключение

Новая фиксированная комбинация ИАПФ эналаприла и БКК нитрендипина показала высокую антигипертензивную эффективность, органопротективные свойства и положительное влияние на прогноз АГ у пациентов старше 60 лет в рандомизированных клинических исследованиях. Это обстоятельство заставляет врачей рассматривать ее в качестве терапии 1-й линии для больных АГ 2–3-й степени, а также при выборе оптимальной комбинации препаратов, когда имеет место недостаточная эффективность монотерапии. Хорошая переносимость Энанорма, низкий процент побочных эффектов и его фармакоэкономические характеристики дают основания предполагать, что эта фиксированная комбинация обеспечит высокую приверженность лечению амбулаторных пациентов.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2: 3–7.

2. Кобалава ЖД, Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2013; 19 (1): 280–9.
3. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Артериальная гипертензия, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и вклад в продолжительность жизни населения. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2001; 3: 3–7.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. Артериальная гипертензия глазами амбулаторных пациентов. Первые результаты исследования ГАРАНТ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007; 6 (5).
5. Krousel-Wood M, Thomas S, Munter P et al. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19 (4): 357–62.
6. Miller NH, Hill M, Kottke T et al. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. *Circulation* 1997; 95 (4): 1085–900.
7. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
8. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43 (6): 521–30.
9. Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of anti-hypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
10. 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; 25: 1105–87.
11. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
12. James P, Oparil S, Carter B et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
13. Go A, Bauman M, Coleman King S et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (12): 1230–8.
14. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–26.
15. Weber M, Schiffrin E, White W. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens* 2014; 16 (1): 14–26.
16. Clinical management of primary hypertension in adults. *NICE clinical guideline*. 2011.
17. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). *Качественная клин. практика*. 2004; 1: 17–27.
18. Кобалава ЖД, Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. от имени врачей-участников программы КОНСТАНТА. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприл/амлодипин в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013; 53 (6): 25–34.
19. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2417–28.
20. Jamerson KA, Devereux R, Bakris GL et al. Efficacy and duration of benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide on 24-hour ambulatory systolic blood pressure control. *Hypertension* 2011; 57 (2): 174–9.
21. Sever PS, Dabholf B, Poulter NR et al. for the 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 (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
22. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120 (8): 713–9.
23. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009; 122: 290–300.
24. Roca-Cusachs A et al. Grupo EspaLllo de Estudio de Enalapril/Nitrendipin. *Hipertension* 2002; 19 (Suppl. 2): 175 (abstr 85-T).
25. De la Sierra A et al. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 215–22.
26. Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of renin-angiotensin system blockade on calcium channel blocker-associated peripheral edema. *Am J Med* 2011; 124 (2): 128–35.
27. Benetos A, Cambien F, Gautier S et al. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996; 28 (6): 1081–4.
28. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M et al. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 1994; 23: 74–82.
29. Kool MJ, Lustermans FA, Breed JG et al. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride-hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 1995; 13: 839–48.
30. Азеев Ф.Т., Середенина Е.М., Орлова Я.А. и соавт. Оценка влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента моэксиприла на функциональное состояние сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией II–III степени. *Кардиология*. 2007; 8: 49–53.
31. Dima I, Vlachopoulos C, Alexopoulos N et al. Association of Arterial Stiffness With the Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Healthy Individuals. *Am J Hypertens* 2008; 21 (12): 1354–8.
32. Benetos A, Gautier S, Ricard S et al. Influence of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 698–703.
33. Kim KH, Jeong MH, Cho SH et al. Clinical Effects of Calcium Channel Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Angina Pectoris. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 223–31.
34. Wisløff T, Selmer RM, Halvorsen S et al. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease – a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 26.
35. Ong H, Ong L, Ho J. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs) and Angiotensin-Receptor Blockers (ARBs) in Patients at High Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of 10 Randomised Placebo-Controlled Trials. *ISRN Cardiol* 2013; 2013: 478597.
36. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30 (6): 487–96.
37. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009; 27 (6): 1136–51.
38. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
39. 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.
40. Tuomilehto 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.
41. 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.
42. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и соавт. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III). *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2 (88): 9–16.
43. 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.
44. De la Sierra A, Roca-Cusachs A, Redón J et al. Effectiveness and tolerability of fixed-dose combination enalapril plus nitrendipine in hypertensive patients: results of the 3-month observational, post-marketing, multicentre, prospective CENIT study. *Clin Drug Investig* 2009; 29 (7): 459–69.
45. Eber B et al. Fixkombination Enalapril/Nitrendipin in der tKglichen Praxis – Effektivität und Verträglichkeit bei 1.262 österre-ichischen Hypertonikern. *Austrian J Hypertens* 2007; 11 (2): 22–5.
46. Trenkwalder P. The Efficacy and Tolerability of an Antihypertensive Fixed Combination of Enalapril and Nitrendipine. *Perfusion* 2004; 7: 394–9.