

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ — НАДЕЖНЫЙ ПУТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

Ю.В. Лукина^{1,2*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Комбинированная терапия артериальной гипертензии — надежный путь достижения цели

Ю.В. Лукина^{1,2*}, С.Ю. Марцевич^{1,2}

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

² Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Представлены данные доказательной кардиологии и клинических рекомендаций мировых кардиологических сообществ, определяющих ведущую позицию комбинированной терапии для достижения основных целей лечения артериальной гипертензии (АГ): достижение и поддержание на целевом уровне артериального давления (АД), предупреждение поражения органов-мишеней, улучшение качества жизни пациентов, страдающих АГ. Рассмотрены преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в потенцировании антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных реакций — эффекты, присущие так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов. В связи с внедрением в клиническую практику большого числа дженериков исследования терапевтической эффективности и безопасности этих препаратов, в том числе при комбинированной антигипертензивной терапии, весьма актуальны. На примере сравнительного исследования эффективности и безопасности нового дженерического препарата амлодипина с оригинальным препаратом у больных АГ 1-2 степени в качестве монотерапии и в комбинации с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента лизиноприлом и гидрохлортиазидом продемонстрированы преимущества комбинированного лечения в достижении целевого уровня АД. У 90% и 97% больных АГ в группах дженерического и оригинального препаратов амлодипина, соответственно, при проведении комбинированной терапии с добавлением дженериков лизиноприла и гидрохлортиазид, удалось достичь целевого уровня АД. Это наряду с приемлемым профилем безопасности подтверждает высокую эффективность комбинации амлодипин + лизиноприл + гидрохлортиазид, в том числе при использовании в составе этой комбинации дженерических препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, рациональные комбинации, дженерики.

РФК 2010;6(6):859-864

Combination therapy of hypertension — a reliable way to target achieve

Yu.V. Lukina^{1,2*}, S.Yu. Martsevich^{1,2}

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Data of evidence-based cardiology and clinical guidelines that define the position of combined therapy to achieve the targets of hypertension (HT) treatment (achievement and maintenance of the target blood pressure (BP) level, protection of the target organs, improvement of the quality of life in hypertensive patients) are presented in the article. The advantages of rational combined therapies (potentiation of antihypertensive effect, reduction of a number of adverse events) are considered. Studies of therapeutic efficacy and safety of combined antihypertensive therapy based on generics are important. The advantages of combined therapy in achievement of target BP levels are presented on example of comparative study of new generic and original amlodipine in patients with HT of 1-2 degrees. Target BP level was reached respectively in 90% and 97% of patients with HT in groups of generic and original amlodipine combined with generic lisinopril and hydrochlorothiazide. Safety profile was acceptable. This confirms the high efficacy of amlodipine + lisinopril + hydrochlorothiazide combination, including one on the basis of generics.

Key words: hypertension, combined therapy, rational combination, generic drugs.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(6):859-864

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jlukina@gnicpm.ru

Введение

Эффективное и безопасное длительное лечение артериальной гипертензии (АГ) в настоящее время является не только медицинской, но и медико-социальной проблемой. Об АГ можно говорить как о неинфекционной пандемии. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском осложнений АГ — ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов, сердечной и почечной недостаточности. Кроме того, АГ остается самым распространенным моди-

фицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, принципиально определяющим величину сердечно-сосудистой смертности [1-4]. Основная цель лечения пациентов с АГ — снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его на целевом уровне, а также улучшение качества жизни пациентов с АГ. В 2003 г. Европейским обществом по гипертензии (ESH) совместно с Европейским обществом кардиологов (ESC) были приняты рекомендации по ведению больных с АГ и опубликован 7-й доклад американского объединенного национального комитета (JNC) по профилактике, выявлению, определению и лечению АГ. В этих документах за целевой уровень АД приняты величины не выше 140/90 мм рт.ст., а для пациентов с СД и/или поражением почек — не выше 130/80 мм рт.ст. [2,5,6]. Экспертами Всероссийского

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, профессор той же кафедры

научного общества кардиологов (ВНОК) были приняты аналогичные целевые уровни АД [7].

Практически все антигипертензивные препараты, отраженные в рекомендациях по лечению АГ, продемонстрировали протекторное действие в отношении развития осложнений АГ при условии достижения уровня АД < 140/90 мм рт.ст. [2,5,6]. Таким образом, существует тесная взаимосвязь между степенью снижения АД и эффективностью профилактики осложнений АГ, не зависящая от выбранного препарата. В связи с этим Рекомендации ESC 2007 г. подчеркивают положение о том, что инициальная и поддерживающая антигипертензивная терапия может осуществляться различными классами препаратов [2]. Кроме того, большинство пациентов для достижения целевых уровней АД нуждаются в комбинированной терапии, что уменьшает актуальность выбора какого-либо одного препарата для инициального лечения [2,5-7]. На сегодня только комбинированная терапия является основой современной стратегии ведения пациентов, реально обеспечивающей возможность достижения целевых уровней АД [2,5-7].

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии

Недостаточное применение комбинированной терапии является одним из факторов, определяющих плохой контроль АГ у пациентов во всем мире. Действительно, эффективность контроля АД существенно возрастает при назначении двух препаратов. Особенно велика необходимость в комбинированной терапии у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у больных сахарным диабетом (СД) и пациентов с заболеванием почек, т.е. в тех случаях, когда целевое значение АД < 130/80 мм рт.ст. [6,8,9].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтвердили комплексное взаимодействие между отдельными механизмами, регулирующими АД. Комбинированное лечение, влияющее на многие звенья патогенеза заболевания, имеет несомненные преимущества в улучшении контроля АД и снижении частоты побочных эффектов. Также известно, что индивидуальные особенности пациентов обуславливают разнообразную реакцию на один и тот же препарат. Присоединение к терапии дополнительного лекарственного средства увеличивает частоту достижения целевого артериального давления. Дополнительные гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические эффекты лекарственных препаратов разных классов помогают достичь синергизма реакций [4, 8].

Существуют несколько подходов к использованию комбинированной терапии. Первый подход — ступенчатый (add-on approach). Два, три препарата и более

можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. После достижения целевого АД подобранная комбинация может быть использована для длительной поддерживающей терапии. Второй подход — использование фиксированных комбинированных препаратов в виде усовершенствованных лекарственных форм. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для однократного назначения в сутки эффективной комбинации препаратов [8, 9].

В случае использования фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных препаратов отмечают и преимущества, и недостатки. Преимуществами являются простой и удобный режим приема, упрощение рецептурной прописи, высокая приверженность пациентов лечению, снижение риска использования нерациональных комбинаций, уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме, невысокая цена. К недостаткам относят фиксированность (неизменяемость) доз компонентов, ограничение в подборе компонентов, трудности в идентификации нежелательных явлений [10].

В крупнейшем исследовании HOT изучалось влияние комбинированной антигипертензивной терапии на риск неблагоприятных исходов [11]. Результаты исследования продемонстрировали, что в большинстве случаев (до 70%) целевой уровень АД может быть достигнут и поддерживаться только при использовании комбинированной терапии. На момент включения в исследование HOT 59% пациентов получали монотерапию, тогда как через 3,2 года единственным антигипертензивный препарат принимали лишь 32% пациентов. При этом отмечалась четкая зависимость между величиной целевого диастолического АД (ДАД) и частотой комбинированной терапии. Для достижения ДАД < 90 мм рт.ст. комбинированная терапия потребовалась в 63% случаев, ДАД < 85 мм рт.ст. — в 68%, а для ДАД < 80 мм рт.ст. — в 74% (причем среднее ДАД в этой группе составило 81 мм рт.ст., т.е. цель так и не была достигнута). Использование комбинации антигипертензивных препаратов становится основным подходом в терапии АГ, особенно при лечении АГ высокого риска, у больных с поражением почек, у страдающих сахарным диабетом, для которых целевые значения АД ниже [11].

Результаты исследования HOPE представляют большой интерес и с точки зрения эффективности комбинированной терапии при АГ в группах высокого риска [12]. АД было повышено у 47% больных, включенных в исследование, большинство из которых страдали ИБС. Частота комбинированного применения ингибитора АПФ (иАПФ) рамиприла с антагонистом кальция (АК) составила 47%, с бета-блокатором (ББ) — 40%, с диуретиками — 25% [12].

В исследовании ASCOT у 9 из 10 пациентов, до-

стигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более антигипертензивных препаратов. Преимущество комбинации иАПФ+АК подтверждено в исследовании ASCOT-BPLA. Результаты этого исследования продемонстрировали, что в сравнении с комбинацией ББ+диуретик при одинаковом снижении АД влияние на конечные точки оказалось лучше при использовании комбинации иАПФ+АК. К тому же, в случае комбинации иАПФ+АК было отмечено уменьшение числа новых случаев сахарного диабета 2 типа на 32% [13]. Частота назначения двух и более антигипертензивных препаратов в других исследованиях также оказалась велика: в исследовании SHER – 45,0%, MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62,0%, STOP-Hypertension – 66,0%, IPPPSH – 70,0%, INVEST – 84,0%, в исследовании LIFE лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат, а в 89% случаев потребовалось назначение комбинированной терапии [14-19].

Рациональные комбинации антигипертензивных препаратов

Комбинированная антигипертензивная терапия имеет целый ряд неоспоримых преимуществ. Прежде всего, при назначении рациональных комбинаций происходит не механическое сложение эффективности назначаемых совместно препаратов, а потенцирование их действия. Это обусловлено тем, что различные классы антигипертензивных препаратов действуют на различные звенья патогенеза АГ, усиливая общую антигипертензивную эффективность. Именно рациональная комбинированная терапия приводит к торможению контррегуляторных механизмов, которые практически всегда запускаются на начальном этапе назначения антигипертензивных средств и приводят к уменьшению их эффективности. Еще одним достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты появления побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Известно, что с увеличением дозы препарата не только происходит усиление его терапевтического эффекта, но и существенно возрастает риск появления побочных действий. Поэтому лекарственное средство, назначенное в низких дозах, значительно реже вызывает нежелательные побочные реакции, чем назначаемое в субмаксимальных и максимальных дозах. Назначение комбинированной терапии позволяет назначить антигипертензивные препараты в более низких дозах, чем требуется при монотерапии. Кроме этого, снижение частоты появления побочных эффектов при грамотном подборе препаратов для совместного применения происходит, потому что одно из лекарств в комбинации «противостоит» побочным эффектам другого, и на-

оборот. Признанным считается и тот факт, что комбинированная терапия наиболее эффективно предотвращает поражение органов-мишеней и приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Следует подчеркнуть, что преимущества комбинированной терапии, заключающиеся в усилении антигипертензивного эффекта и уменьшении числа побочных эффектов, присущи лишь так называемым рациональным комбинациям антигипертензивных препаратов: диуретика и ББ, диуретика и иАПФ (или блокатор рецепторов ангиотензина II – БРА), диуретика и АК; АК и иАПФ или БРА, АК (дигидропиридинового ряда) и ББ; альфа-адреноблокатора и ББ [2,5,6].

В настоящее время все возможные комбинации могут быть разделены на несколько групп: установленные рациональные комбинации; возможные рациональные комбинации; возможные, но менее рациональные комбинации; нерациональные комбинации и комбинации, рациональность которых требует уточнения. Наиболее предпочтительны следующие варианты комбинированной терапии: диуретик+иАПФ (или БРА), диуретик+АК (любой), дигидропиридиновый АК+ББ, АК (любой)+ингибитор АПФ (блокатор рецепторов ангиотензина). Комбинация диуретика и ББ широко использовалась в различных исследованиях, однако в последнее время ее стали считать не самой оптимальной из-за возможного отрицательного влияния на риск развития сахарного диабета. Однако это применимо лишь к лицам с риском развития сахарного диабета, в первую очередь к больным с метаболическим синдромом [2,5,13,20].

Перспективы применения дженериков в составе комбинаций

Принимая во внимание данные доказательной медицины и необходимость повышения приверженности больных лечению, можно утверждать, что комбинированная терапия недорогими дженерическими препаратами с доказанной терапевтической эффективностью и безопасностью имеет большие преимущества.

Облегчить финансовое бремя пациентов может более широкое использование менее дорогих дженерических лекарственных препаратов. В состав дженерика входят те же фармакологически активные вещества (субстанции), он выпускается в такой же дозировке и лекарственной форме [21-24]. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 15 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки дженериков [23,24]. Доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке (по различным данным) составляет от 78 до 95% [21,22].

Главным преимуществом дженерика является более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом, а потенциальным недостатком — неполное соответствие по клиническим свойствам. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в исследованиях биоэквивалентности и клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что препарат-дженерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [24]. В российской практике достаточно редко проводятся исследования, комплексно оценивающие клиническую эквивалентность под контролем концентрации, и даже просто сравнительные исследования клинического эффекта оригинального и дженерического препаратов. Эквивалентность дженерика оригинальному препарату доказывают с помощью исследований по фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) [22,25]. Немногочисленные клинические исследования демонстрируют весьма неоднозначную картину соответствия дженерика оригинальному препарату. Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и дженерика [26,27], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [28,29]. Таким образом, получение объективной информации о новых дженериках, в том числе в составе комбинированной терапии, для практического врача крайне необходимо.

В России были выполнены несколько крупных многоцентровых исследований по изучению комбинированной антигипертензивной терапии дженерическими препаратами различных классов. Так, в Российском многоцентровом нерандомизированном неконтролируемом исследовании «ЭПИГРАФ» оценивалась эффективность нефиксированной комбинации иАПФ эналаприла и тиазидного диуретика индапамида. В исследовании принимали участие 30 центров, которые включили 550 пациентов с эссенциальной или вторичной (почечного генеза) АГ с уровнем АД выше 160 и 90 мм рт.ст. Целевой уровень АД был достигнут у 385 из 550 больных, т.е. в 70% случаев. Были отмечены высокая эффективность комбинации эналаприла с индапамидом, хорошая переносимость лечения. При этом установлено, что эффективность комбинированной терапии эналаприлом и индапамидом существенно не зависит от пола и возраста, а также от типа АГ (эссенциальной или симптоматической) [30].

В крупном многоцентровом открытом контролируемом российском национальном исследовании «РОСА» проводилось сравнение эффективности, безопасности и влияния на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ двух тактик лече-

ния: применения алгоритма ступенчатого назначения 4-х классов антигипертензивных дженерических препаратов в группе интенсивного лечения и произвольной антигипертензивной терапии в группе стандартного лечения. Результаты исследования показали, что у большинства больных АГ для достижения целевого уровня АД необходимо применение комбинированной антигипертензивной терапии, включающей в себя 2 и более препарата, что позволяет добиться большего гипотензивного эффекта, чем увеличение дозы принимаемого в виде монотерапии препарата до максимальной. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяла больным достоверно чаще достигать целевого уровня АД (АД < 140/90 мм рт.ст.), при этом антигипертензивный эффект был более стабильным. Пациенты с сахарным диабетом также чаще достигали целевого уровня АД (АД < 130/85 мм рт.ст.). Применение алгоритма ступенчатого назначения лекарственных средств не ведет к увеличению числа нежелательных явлений и не приводит к более частому прекращению приема антигипертензивных препаратов по сравнению с произвольно подбираемой антигипертензивной терапией [31].

Результаты многоцентрового открытого рандомизированного исследования «КАМЕЛИЯ», проводимого в двух параллельных группах пациентов (n=320) с АГ и избыточной массой тела или ожирением со ступенчатым подбором дозы антигипертензивных препаратов, подтверждают более высокую эффективность комбинированной терапии дженерическими препаратами карведилола или метопролола (соответственно рандомизации), амлодипина и гидрохлортиазида: целевые показатели АД при комбинированной терапии были достигнуты в группе карведилола у 96,2% пациентов, в группе метопролола — у 95,5% [32].

Основные результаты исследования «НОРСТ»

В клиническом исследовании по сравнительному изучению нового дженерического препарата амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy`s, Индия) и оригинального препарата (Норваск, Pfizer) у больных артериальной гипертензией 1-2 степени (АГ) оценивалась возможность достижения целевого уровня АД при отдельном приеме каждого препарата амлодипина. Также оценивались эффективность и безопасность комбинаций с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента лизиноприлом (Листрил, Dr.Reddy`s, Индия) и гидрохлортиазидом (Гипотиазид). Комбинация препаратов группы АК и иАПФ относится к одной из рациональных и оправданных комбинаций при антигипертензивной терапии, что нашло отражение в клинических рекомендациях [2,5].

Исследование проводилось в трех центрах, всего были включены 60 пациентов, страдающих АГ 1-2 степени. Результаты исследования продемонстрировали терапевтическую эквивалентность изучаемых препаратов у пациентов с АГ [33]. Целевой уровень АД удалось достичь у 26 пациентов (90%) при комбинированной терапии, основанной на дженерическом препарате амлодипине (Стамло М), а у 3 человек, рандомизированных в эту группу, целевой уровень АД достигнут не был. У 27 из 28 пациентов (97%), рандомизированных в группу лечения оригинальным амлодипином, также были достигнуты целевые значения АД на фоне комбинированного лечения. Различия между препаратами не достигло статистической значимости (при сравнении относительных частот в двух группах). Анализ антигипертензивной терапии препаратами амлодипина в виде монотерапии и в комбинации с препаратами других классов (иАПФ, диуретики) выявил развитие следующих побочных эффектов: отечный синдром, характерный для АК, а также тахикардия, которая отмечена у 1 пациента в каждой группе. Развитие отечного синдрома носило дозозависимый характер и проявилось при применении препаратов амлодипина в дозе 10 мг в 6 случаях из 8. При анализе согласованности побочных реакций на исследуемые гипотензивные препараты критерий Фишера не превышал критическое значение, соответствующий уровню значимости $p < 0,05$, что свидетельствует о статистически незначимом отличии между исследуемыми препаратами [33].

Заключение

Результат анализа многочисленных данных подтверждает существенные преимущества комбинированной терапии над монотерапией при лечении пациентов, страдающих АГ: влияние препаратов различ-

ных классов на разные физиологические системы, вовлеченные в регуляцию АД; доказанное увеличение числа больных, отвечающих на лечение (достижение целевого уровня АД в 70-90% случаев при комбинированной терапии); нейтрализация контррегуляторных механизмов, направленных на повышение АД; уменьшение количества визитов к врачу; возможность более быстрой нормализации АД без увеличения частоты нежелательных явлений (нередко частота побочных реакций при применении комбинации препаратов даже снижается); частая потребность в быстром и хорошо переносимом снижении АД и/или достижении низких целевых значений АД в группах высокого риска; возможность расширения показаний для назначения.

В связи с тем, что терапия АГ проводится неопределенно долго, большое значение приобретают дженерические препараты, позволяющие существенно снизить финансовую нагрузку при лечении столь распространенного хронического заболевания и предупреждения его осложнений. Однако эффективность и безопасность используемых дженерических препаратов, в том числе и их комбинаций, должна быть подтверждена результатами грамотно спланированных ограниченных рандомизированных клинических исследований. Результаты одного из таких исследований — НОРСТ — подтверждают хорошую антигипертензивную эффективность и безопасность дженерика амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy's), сопоставимого по клинической эффективности с оригинальным препаратом. Использование данного дженерика в комбинированной терапии с препаратами лизиноприла (Листрил) и гидрохлортиазида (Гипотиазид) позволяет добиться целевого уровня АД у 90% пациентов с АГ 1-2 степени, что позволяет рекомендовать комбинацию этих препаратов для длительной терапии больных АГ.

Литература

- Oganov R.G. Prevention of cardiovascular diseases: opportunities for health protection. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2002; 1: 5-9. Russian (Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2002; 1: 5-9).
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
- Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal* 2006; 4: 45-50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4: 45-50).
- Moser M. *Clinical management of Hypertension*. Fourth edition. Caddo: Professional Communications Inc.; 1999.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:S11-113.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2008; 7(6) Prilozhenie 2; 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) Приложение 2; 1-32).
- Opie L.H., Messerli F.H. *Combination Drug Therapy for Hypertension*. NY, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Messerli FH *Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP*, 2003, pp.62
- Sica D., Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. In: Oparil S., Weber M., editors. *Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Philadelphia, (PA): WB Saunders Company, 2000: 497-504
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. 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;351(9118):1755-62
- HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53
- Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. 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(9489): 895-906
- SHEP Cooperative Research Group. 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;265(24):3255-64

15. Olsson G., Tuomilehto J., Berglund G. et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991;4:151-8
16. Dahlöf B., Lindholm L.H., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338(8778):1281-5
17. Pepine C., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Tandolapril Study (INVEST): An internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998 Nov;32(5):1228-37.
18. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985; 3(4): 379-392.
19. 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 randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003
20. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353(9169):2008-13
21. Meshkovskiy A.P. Place of generics in the pharmaceutical supply. *Farmateka* 2003; 3:103-104. Russian (Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. *Фарматека* 2003; 3:103-104).
22. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Belopetskaya V.G. Choosing a medication in cardiology: what are the guiding points for a practitioner? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 4: 77-82. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белопищевская В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 4: 77-82).
23. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, No. 863 - Thirty-fourth Report; 1996, pp. 114-154. Available on: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5516e/s5516e.pdf>
24. International comparator products for bioequivalence testing. *WHO Drug Information* 1999; 13(3): 158-162.
25. Vikulova S. Bioequivalence and generics: were made for each other. *Remedium* 1999; 12: 30-2. Russian (Виколова С. Биоэквивалентность и дженерики: созданы друг для друга. *Ремедиум* 1999; 12: 30-2)
26. Lukina J.V., Deev A.D., Dmitrieva N.A. et al. Comparative study of new drug of long acting metoprolol tartrate — Egilok retard and original drug of metoprolol succinate — Betaloc ZOK in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother Card* 2005;3:35-40. Russian (Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия — эгилока ретард и оригинального препарата метопролола сукцината — беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 35-40).
27. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Therapeutic equivalence of two amlodipine preparations (original and generic) in patients with arterial hypertension. Results of a double-blind, randomized cross-over study. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2004; 4: 53-56. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. *Российский кардиологический журнал* 2004; 4: 53-56).
28. Martsevich S.Y., Lukina J.V., Deev A.D. et al. Comparative study of combined drugs of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: «Renipril HT» and «Co-renitec» in patients with mild to moderate arterial hypertension. *Rational Pharmacother. Card.* 2005;3:29-34. Russian (Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. *РФК* 2005; 3: 29-34).
29. Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril-Renitec (Enap, Ednit, Invoril, Ervas and Enam) and the cost of treatment in patients with hypertension. *Arterial'naya gipertenziya* 2000;1:52-54. Russian (Недогода С.В., Марченко И.В., Чалаби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энэма) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000;1:52-54).
30. Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. on behalf of the Working Group study EPIGRAF. Enalapril plus Indapamide in the treatment of stable arterial hypertension: efficacy and safety of a rational combination pharmacotherapy (EPIGRAF). The first results of Russian multicenter study. *Serdtshe* 2003; 2(4): 3-7. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. от имени рабочей группы исследования ЭПИГРАФ. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении стабильной артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной комбинированной Фармакотерапии (ЭПИГРАФ). Первые результаты Российского многоцентрового исследования. *Сердце* 2003; 2(4): 3-7)
31. Chazova I.E., Belenkov Yu.N. ROSA — The Russian study on the optimal reduction in blood pressure. *Sistemnye gipertenzii* 2004; 6(2): 13-28. Russian (Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. РОСА — Российское исследование по Оптимальному Снижению Артериального давления. Системные гипертензии 2004; 6(2): 13-28)
32. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Shilova E.V. et al. on behalf of the working group on the study "KAMELIYA". Carvedilol in patients with arterial hypertension and overweight / obesity. Results of the study "KAMELIYA". *Trudnyy patsient* 2009; (4-5): 19-23. Russian (Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Шилова Е.В. и соавт. от имени рабочей группы по проведению исследования «КАМЕЛИЯ». Карведилол в лечении пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Результаты исследования «КАМЕЛИЯ». *Трудный пациент* 2009; (4-5): 19-23).
33. Martsevich S.Yu., Dmitrieva N.A., Deev A.D. et al. Achievement of target blood pressure level in hypertensive patients with amlodipine: original drug versus generic. *Rational Pharmacother Cardiol* 2009;(6):35-40. Russian (Марцевич С.Ю., Дмитриева Н.А., Деев А.Д. и соавт. Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией: оригинальный и дженерический препараты амлодипина. *РФК* 2009; 6: 35-40)

Поступила 14.12.2010

Принята в печать 16.12.2010