

ПРИМЕНЕНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ II СТАДИИ

Андреичева Е. Н.

Цель. Оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Дальнева® — сочетания периндоприла и амлодипина производства компании КРКА при лечении пациентов с гипертонической болезнью II стадии (ГБ).

Материал и методы. В исследование включены 36 пациентов с ГБ II стадии (20 женщин и 16 мужчин). Средний возраст составил $56,4 \pm 2,6$ лет; давность заболевания артериальной гипертонией (АГ) — $8,2 \pm 1,9$ лет. Все пациенты имели неконтролируемую АГ на фоне подобранной ранее гипотензивной терапии. Приверженность к ранее назначенной терапии была низкой — 55,5% пациентов не принимали гипотензивные препараты регулярно. На момент включения в исследование среднее систолическое АД (САД) составило $166,6 \pm 28,1$ мм рт.ст., среднее диастолическое АД (ДАД) — $90,6 \pm 11,4$ мм рт.ст. Всем больным была назначена терапия препаратом Дальнева® в разных дозировках — от 4/5 мг до 8/10 мг 1 раз в сутки, в зависимости от исходного состояния. Эффективность лечения оценивали по уровню АД на амбулаторных визитах и по дневнику самоконтроля АД. Соответственно осуществлялась коррекция дозировки препарата. Для оценки качества жизни использованы опросники EQ5D и ВАШ перед началом приема препарата и после 3-х месяцев лечения. Оценка переносимости препарата проводилась также с использованием шкалы оценки клинического состояния CGI-I.

Результаты. Через 3 месяца терапии среднее САД составило $138,5 \pm 13,4$ мм рт.ст. ($p=0,001$), среднее ДАД — $80,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p=0,001$). Побочных эффектов в виде сухого кашля и периферических отеков, специфичных для компонентов препарата, не было зарегистрировано. Динамика показателей: по ВАШ — $61,2 \pm 3,8$; после 3 мес. $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); по EQ5D показатели активности, способности к самообслуживанию исходно были высокими и не изменились на фоне приема Дальнева®. По шкале CGI-I — 31 пациент отметил “значительное улучшение”, 2 — “очень значительное улучшение”, 3 — “минимальное улучшение”. Продолжили лечение препаратом Дальнева® 91,6% пациентов.

Заключение. Гипотензивный препарат Дальнева® — фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина — является безопасным и эффективным средством лечения ГБ II стадии. Удобство однократного приема препарата способствует повышению приверженности к лечению.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-59-64>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, комбинированная терапия, Дальнева®.

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия.

Андреичева Е. Н. — доцент кафедры факультетской терапии и кардиологии, к.м.н.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elena_andre@mail.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, CGI-I — шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale).

Рукопись получена 05.07.2015

Рецензия получена 07.07.2015

Принята к публикации 14.07.2015

THE USE OF FIXED COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE IN 2ND STAGE ARTERIAL HYPERTENSION

Andreicheva E. N.

Aim. To evaluate efficacy and safety of combination antihypertension compound Dalneva® — combination of perindopril and amlodipine by KRKA company in treatment of patients with second stage arterial hypertension (AH).

Material and methods. Totally 36 patients included with AH of II stage (20 women, 16 men). Mean age was $56,4 \pm 2,6$ y; duration of hypertension anamnesis — $8,2 \pm 1,9$ y. All patients had noncontrolled AH on the previous treatment. Compliance to previously prescribed medications was low — 55,5% of patients did not take the drugs on regular basis. At the moment of study inclusion the mean systolic BP (SBP) was $166,6 \pm 28,1$ mmHg, mean diastolic BP (DBP) — $90,6 \pm 11,4$ mmHg. All patients were assigned the Dalneva® in various dosages: from 4/5 mg to 8/10 once per day, relating baseline condition. Efficacy of treatment was evaluated by BP level in office visits and by self-control. Respectively, the correction of dosages was done. For life quality assessment, we used EQ5D and VAS before the beginning of drug intake and in 3 months of treatment. Drug tolerability was assessed with the clinical condition questionnaire CGI-I.

Results. In 3 months of therapy the mean SBP was $138,5 \pm 13,4$ mmHg ($p=0,001$), mean DBP — $80,4 \pm 6,1$ mmHg ($p=0,001$). Side effects, such as dry cough and

peripheral edema, specific for the drug components, were not registered. The dynamics of values: by VAS — $61,2 \pm 3,8$; in 3 months $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); by EQ5D the activity, self-help at the baseline were high and did not change in Dalneva® group. CGI-I showed: 31 patients marked “significant improvement”, 2 — “very significant improvement”, 3 — minimal improvement”. The treatment by Dalneva® continued 91,6% of patients.

Conclusion. Hypotension drug Dalneva® — the fixed combination of perindopril and amlodipine — is safe and effective against AH of II stage. Once per day intake makes it comfortable and improves compliance.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 59–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-59-64>

Key words: systemic hypertension, combination treatment, Dalneva®.

SBEI HPE Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в мировой популяции остается очень высокой [1]. Россия не является исключением [2]. АГ является одним из основных модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, принципиально определяющим величину сердечно-сосудистой смертности [1]. Эффективность лечения при наличии большого количества гипотензивных препаратов на фармацевтическом рынке по-прежнему остается ниже желаемой. Как известно, причинами недостаточной результативности гипотензивной терапии являются: невысокая приверженность лечению, нерациональные комбинации препаратов, низкие дозы, назначаемые врачами [3]. Согласно современным рекомендациям, пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже на старте лечения следует использовать комбинированную антигипертензивную терапию, минуя стадию монотерапии [1]. Требования, предъявляемые к комбинациям гипотензивных препаратов, хорошо известны:

- механизм действия применяемых в комбинации препаратов должен быть различным и взаимодополняющим, что обеспечивает синергизм гипотензивного действия;

- препараты не должны оказывать негативное влияние на метаболизм (в частности, не вызывать и не усугублять уже имеющуюся дислипидемию, гиперурикемию, нарушение углеводного обмена);

- обладать выраженным органопротективным действием;

- иметь достаточную длительность действия при однократном приеме;

- иметь хорошую переносимость [4].

Сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК) отвечает вышеуказанным требованиям. Обе группы препаратов обладают обширной доказательной базой на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума в отношении позитивных эффектов на сердечно-сосудистый прогноз.

Существуют доказательства эффективности комбинированного применения периндоприла и амлодипина. В исследовании ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) [5] участвовали 19 257 пациентов с АГ и другими факторами сердечно-сосудистого риска (3 и более), сравнивались две стратегии лечения: периндоприл + амлодипин и бета-блокатор атенолол + диуретик. В группе терапии, основанной на комбинации периндоприл + амлодипин, отмечено значительное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с лечением атенололом + диуретик: снижение сердечно-сосудистой смертности на 24%, фатального и нефатального инсульта — на 23%, нарушение функции почек — на 15%, общего

количества сердечно-сосудистых событий — на 16% и реваскуляризации — на 14%. Важной особенностью комбинации периндоприла и амлодипина является эффективное снижение не только периферического, но и центрального АД, что показано в исследовании SAFE (Conduit Artery Function Evaluation) — субисследование ASCOT [6]. Эта особенность имеет большое клиническое значение, так как увеличение центрального АД и центрального пульсового давления увеличивает риск инсульта, ишемии миокарда и гипертрофии левого желудочка.

Клинический синергизм между эффектами иАПФ — периндоприла и БКК — амлодипина по вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, был доказан в исследовании EUROPA [7].

В исследование были отобраны пациенты, принимавшие БКК на каждом визите в течение 4,2 лет наблюдения, и проанализированы эффекты дополнительного назначения периндоприла (n=1022 периндоприл/БКК против n=1100 плацебо/БКК). По результатам исследования, добавление периндоприла к БКК значительно снизило общую смертность на 46% (p<0,01 против плацебо) и частоту первичной конечной точки (сочетание сердечно-сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда и реанимации после внезапной коронарной смерти) на 35% (p<0,05 против плацебо). Также отмечено снижение сердечно-сосудистой смертности на 41%, количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности — на 54% и частоты инфаркта миокарда — на 28%.

Сравнение отношений рисков дало основание предполагать наличие клинического синергизма между периндоприлом и БКК, т.е. развитие более выраженного эффекта при их сочетании, чем у каждого из препаратов в отдельности. Что говорит о том, что добавление периндоприла к БКК у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) даёт значимые дополнительные преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов и общей смертности.

Говоря о позитивных и долгосрочных сердечно-сосудистых эффектах комбинации амлодипина и периндоприла, стоит обсудить эффекты каждого компонента по отдельности.

Амлодипин — антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, который блокирует медленные кальциевые каналы (каналы L-типа), ингибирует трансмембранный переход ионов кальция внутрь клетки (в большей степени — в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). Оказывает пролонгированный дозозависимый гипотензивный эффект, не влияя на частоту сердечных сокращений у пациентов с АГ. Уменьшает выраженность ишемии миокарда за счет расширения перифериче-



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)



ДАЛЬНЕВА®

Таблетки
амлодипин и периндоприл

5 мг/4 мг 10 мг/4 мг
5 мг/8 мг 10 мг/8 мг

Синергия двойной силы

Показания к применению: артериальная гипертензия и/или ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия напряжения у пациентов, которым требуется терапия периндоприлом и амлодипином. **Способ применения и дозы:** внутрь, по одной таблетке 1 раз в день, предпочтительно утром перед приемом пищи. Доза препарата Дальнева подбирается после раннее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и стабильной стенокардией. При необходимости, доза препарата Дальнева может быть изменена, на основании индивидуального подбора доз отдельных компонентов: (амлодипин 5 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 4 мг) или (амлодипин 5 мг + периндоприл 8 мг) или (амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг). Максимальная суточная доза: амлодипин 10 мг + периндоприл 8 мг. **Нарушение функции почек:** препарат Дальнева может применяться у пациентов с КК более 60 мл/мин. **Препарат Дальнева противопоказан к применению у пациентов с КК менее 60 мл/мин.** Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз периндоприла и амлодипина. Изменение концентрации амлодипина в плазме крови не коррелирует со степенью выра-

женности почечной недостаточности. **Печеночная недостаточность:** необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Дальнева пациентами с печеночной недостаточностью, т.к. отсутствуют рекомендации по дозам препарата у таких пациентов. Пациенты пожилого возраста: при применении препарата Дальнева у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется. **Дети и подростки:** препарат Дальнева не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, т.к. отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения периндоприла и амлодипина у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 4 мг, 10 мг + 4 мг, 5 мг + 8 мг, 10 мг + 8 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ (полиамид/фольга алюминиевая/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой. 3 или 9 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

1. Собственные данные компании KRKA, д. д. Ново место, Словения, 2015.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Заказчик размещения рекламы ООО «KRKA ФАРМА»
РФ, 125212, г. Москва, Головинское шоссе, дом 5, корпус 1. Тел.: (495) 981-10-95, факс (495) 981-10-91, e-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

ских артериол и понижения ОПСС на фоне мало изменяющейся ЧСС. Тормозит агрегацию тромбоцитов; увеличивает скорость клубочковой фильтрации, выведение натрия и диурез. Эффект развивается через 1-2 часа после приема и продолжается около 24 часов. Благодаря постепенному проявлению действия и пролонгированному эффекту, вызывает плавное снижение АД и минимальную рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы. При гипертонической болезни уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка; оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ИБС.

Амлодипин не оказывает негативного воздействия на метаболические процессы, не изменяет уровень плазменных липидов, назначение амлодипина рекомендовано пациентам с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой [8].

Периндоприл — иАПФ, уменьшает ОПСС, АД (без развития тахикардии), давление наполнения левого желудочка (улучшает его диастолическое расслабление). Артериальная и венозная вазодилатация сопровождается ослаблением пост- и преднагрузки на миокард, уменьшением конечного диастолического АД (ДАД) в желудочках сердца, умеренному понижению ЧСС, увеличению сердечного выброса. Улучшает регионарное (коронарное, церебральное, почечное, мышечное) кровообращение, уменьшает потребность миокарда в кислороде при ИБС. Ингибируя тканевые ренин-ангиотензиновые системы, оказывает кардиопротективное (предотвращает или способствует регрессии на 19% гипертрофии и дилатации левого желудочка) и ангиопротективное (предупреждает гиперплазию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцирует обратное развитие гипертрофии сосудистой стенки, восстанавливает эластичность крупных сосудов и функции эндотелия, в т.ч. способность высвобождать оксид азота, эндотелиальный релаксирующий фактор). Уменьшает избыточное отложение коллагена в субэндокардиальных слоях миокарда, нормализует изоферментный профиль миозина, уменьшает частоту возникновения желудочковых и реперфузионных аритмий. Повышает активность калликреин-кининовой системы, стабилизирует уровень брадикинина, вазодилаторных простагландинов, предсердного натрий-уретического пептида, эндотелин-зависимого релаксирующего фактора. Минимизирует прессорные, в том числе адренергические, влияния на сосуды, предупреждает задержку натрия в организме, усиливает натрийурез и диурез. Сенсибилизирует периферические ткани к действию инсулина и улучшает метаболизм глюкозы. Проявляет антиоксидантные свойства. Тормозит развитие толерантности к нитратам и усиливает их вазодилатирующее действие. Оказывает пролонгированное гипотензивное действие,

продолжающееся при повторных ежедневных приемах в течение 24 час. Прекращение терапии не сопровождается развитием синдрома отмены. У больных с хронической сердечной недостаточностью статистически достоверно уменьшает выраженность клинических симптомов и повышает толерантность к физической нагрузке. Не вызывает колебаний АД после первого приема и в течение длительной терапии. При шестимесячном приеме у больных хронической сердечной недостаточностью улучшает проходимость крупных, средних и мелких бронхов (увеличение проходимости в мелких бронхах более выражено у курящих пациентов). На фоне портальной гастропатии уменьшает ранимость и кровоточивость слизистой оболочки желудка с исчезновением эрозий и язв. Длительная терапия не сопровождается изменением функции почек. Повышает уровень ЛПВП, понижает — мочевой кислоты (у больных с гиперурикемией) [8].

Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов завоевывают все больший сегмент фармацевтического рынка. К их несомненным достоинствам относятся:

- снижение количества принимаемых таблеток, что сопровождается повышением приверженности пациентов к лечению;
- простота назначения и титрования доз, что также улучшает приверженность и контроль за соблюдением рекомендаций врача;
- дальнейшее уменьшение частоты нежелательных явлений, поскольку, в силу синергизма действия, в фиксированных комбинациях используются пониженные дозы лекарственных препаратов;
- уменьшение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначаемые по отдельности.

Целью настоящего независимого исследования было оценить эффективность и безопасность комбинированного гипотензивного препарата Дальнева® — сочетания периндоприла и амлодипина производства компании КРКА — при лечении пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование были включены 36 пациентов с ГБ II стадии (20 женщин и 16 мужчин). Средний возраст составил $56,4 \pm 2,6$ лет. Давность заболевания АГ — $8,2 \pm 1,9$ лет. Все пациенты имели неконтролируемую АГ на фоне подобранной ранее гипотензивной терапии. Из них на монотерапии находилось 50% пациентов (18 чел.), двухкомпонентную гипотензивную терапию получали 44,5% (16 чел.), 5,5% (2 чел.) были на трехкомпонентной терапии. В качестве монотерапии подавляющее число пациентов (12 из 18 чел.) получали

эналаприл, остальные 6 — бета-адреноблокатор; двухкомпонентная терапия (16 чел.) — в основном была представлена сочетанием гипотиозида и иАПФ (11 чел. из 16), 5 чел. получали бета-адреноблокатор и диуретик; трехкомпонентная терапия (2 чел.) была представлена диуретиком, иАПФ и бета-адреноблокатором. Приверженность к ранее назначенной терапии была низкой — 55,5% пациентов не принимали гипотензивные препараты регулярно. Из 36 пациентов, включенных в исследование, у 6 был сопутствующий метаболический синдром, у 3 — ХОБЛ легкой степени тяжести, дислипидемия была у 15 пациентов, по поводу которой они получали статины.

Всем больным была назначена терапия препаратом Дальнева® (фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина) в разных дозировках — от 4/5 мг до 8/10 мг 1 раз в сутки, в зависимости от исходного состояния. Препарат Дальнева® назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата. Доза препарата определялась в зависимости от уровня АД и количества принимаемых препаратов. Был использован следующий подход к выбору дозировок препарата Дальнева® при включении в исследование: 1) если пациент получал монотерапию, назначать препарат Дальнева® 4/5 мг; 2) если пациент получал двухкомпонентную комбинированную терапию — 4/10 мг или 8/5 мг; 3) если пациент получал трехкомпонентную комбинацию — Дальнева® 8/10 мг. Целевой уровень АД был определен равным <140/<90 мм рт.ст.

Эффективность лечения оценивали по уровню АД на амбулаторных визитах и по дневнику самоконтроля АД. Визиты проводились каждые 2 недели. Соответственно осуществлялась коррекция дозировки препарата. На момент включения среднее систолическое АД (САД) составило $166,6 \pm 28,1$ мм рт.ст., среднее ДАД — $90,6 \pm 11,4$ мм рт.ст. Для оценки качества жизни использованы опросники EQ5D и ВАШ перед началом приема препарата и после 3-х месяцев лечения. Оценка переносимости препарата проводилась также с использованием шкалы оценки клинического состояния CGI-I. Данные опросники являются стандартизированными, простыми и быстрыми инструментами для оценки динамики субъективного состояния на фоне проводимой терапии. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ Statistica 6.0.

Результаты

Через 3 месяца терапии среднее САД составило $138,5 \pm 13,4$ мм рт.ст. ($p=0,001$), среднее ДАД — $80,4 \pm 6,1$ мм рт.ст. ($p=0,001$). Дозы, на которых пациенты завершили участие в исследовании — 4/5 мг — 5 чел., 8/5 мг — 12 чел., 4/10 мг — 13 чел., 8/10 мг — 6 чел. Целевого уровня достигли 83,3% пациентов, причем 13,89% уже к концу второй недели лечения

на минимальной дозировке препарата 4/5 мг, и далее им не пришлось повышать дозу. Побочных эффектов в виде сухого кашля и периферических отеков, специфичных для компонентов препарата, не было зарегистрировано. Динамика показателей: по ВАШ — $61,2 \pm 3,8$; после 3 мес. — $72,6 \pm 3,3$ ($p<0,05$); по EQ5D показатели активности, способности к самообслуживанию исходно были высокими и не изменились на фоне приема Дальнева®. По шкале CGI-I — 31 пациент отметил “значительное улучшение”, 2 — “очень значительное улучшение”, 3 — “минимальное улучшение”. Продолжили лечение препаратом Дальнева® 91,6% пациентов.

Комбинация дигидропиридинового БКК и иАПФ позволяет нейтрализовать некоторые побочные действия, свойственные входящим в них компонентам. В частности, одним из неблагоприятных эффектов БКК является отечность голеней, частота развития которой достаточно высока и нередко служит причиной отмены препарата. Отеки голеней возникают примерно у 5% пациентов, получающих амлодипин в дозе 5 мг/сут, а при увеличении дозы до 10 мг/сут их частота возрастает до 25% [9]. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и, следовательно, усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые БКК обладают собственным натрий-уретическим действием. Поэтому отеки, возникшие на фоне применения БКК, не поддаются коррекции с помощью диуретиков. Однако они уменьшаются при использовании препаратов, снижающих внутрикапиллярное давление, в частности иАПФ, которые расширяют не только прекапиллярные артериолы, но и посткапиллярное венозное русло.

Заключение

Гипотензивный препарат Дальнева® — первая генерическая фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина в России — является безопасным и эффективным средством лечения ГБ, в том числе и ГБ II стадии. Удобство однократного приема препарата способствует повышению приверженности к лечению. Широкий спектр дозировок делает препарат Дальнева® удобной фиксированной комбинацией для лечения больных АГ. Органопротективные свойства входящих в него компонентов, их синергичное действие на процессы, протекающие в органах-мишенях, и значительный спектр дополнительных показаний для их использования позволяют рекомендовать данный препарат для широкого применения в практике лечения АГ.

Литература

1. The ESH-ESC Task Force for the management of arterial hypertension. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2013; 31: 1285-357.
2. Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV, et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russ J Cardiol* 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).
3. Elliott W. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens* 2008; 10: 20-6.
4. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264-8.
5. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in ASCOT-BPLA: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895-906.
6. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
7. Bertrand ME, Ferrari R, Remme WJ, et al. Clinical Synergy of Perindopril and Calcium-channel Blocker in the Prevention of Cardiac Events and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. Post Hoc Analysis of the EUROPA Study. *Post Hoc Analysis of the EUROPA Study. American Heart Journal*. 2010;159(5): 795-802.
8. <http://www.rlsnet.ru> (РЕГИСТР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОССИИ 2014).
9. Kobalava ZhD, Kotovskaya YV, Lukyanova EA on behalf of physicians — participants of program KONSTANTA. Combined therapy of arterial hypertension with a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine in real clinical practice: the organization and the main results of the program KONSTANTA. *Cardiology* 2013; 6: 25-34. Russian (Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. А. Лукьянова от имени врачей — участников программы КОНСТАНТА/ Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА/ Кардиология 2013; 6: 25-34).