

Оценка эффективности лечения и приверженности к терапии комбинированного препарата Энзикс и свободной комбинации эналаприла и индапамида у больных с артериальной гипертензией в амбулаторных условиях

Фофанова Т. В., Плисюк А. В., Смирнова М. Д., Патрушева И. Ф., Кадушина Е. Б., Агеев Ф. Т., ФГУ «РКНПК Росздрави», НИИ кардиологии имени А. Л. Мясникова, Москва

Резюме

Актуальность. Многочисленные исследования показывают, что доля пациентов, нуждающихся в комбинации двух и более антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД, составляет более 50%. Применение нефиксированных комбинаций, содержащих два препарата в одном блистере, дает врачу свободу в выборе дозы каждого из них. **Цель.** Сравнение клинической эффективности комбинированного лечения эналаприлом и индапамидом в одном блистере (препарат энзикс) и обычного лечения эналаприлом и индапамидом пациентов с АГ, а также оценка приверженности терапии при двух режимах лечения в амбулаторных условиях. **Материалы и методы.** В исследование включены 60 больных АГ. Пациенты первой группы получали эналаприл и индапамид в виде нефиксированной комбинации в одном блистере, второй группы - эналаприл (10 или 20 мг) и индапамид (2,5 мг) в свободной комбинации. Титрование и увеличение дозы для достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) в обеих группах проводились при необходимости на 2 и 4-й неделях исследования. Оценивались эффективность терапии, приверженность пациентов к лечению с помощью теста Мориски-Грина. **Результаты.** Комбинация эналаприла и индапамида в виде нефиксированной комбинации показала отчетливый и стойкий гипотензивный эффект у больных АГ как в период подбора дозы, так и при длительном амбулаторном применении. При применении свободной комбинации эналаприла и индапамида отмечено эффективное снижение АД лишь в период подбора дозы, однако при длительном приеме отмечено «ускользание» гипотензивного эффекта. Длительный прием эналаприла и индапамида в виде нефиксированной комбинации продемонстрировал достоверно лучшую комплаентность по сравнению со свободной комбинацией данных препаратов.

Summary

Urgency. Many studies have shown that more than 50% of patients need combination therapy with two and more antihypertensive drugs to achieve target BP levels. Using non-fixed combinations of two drugs in the same blister provides a physician with free choice of each. **Aim.** Comparing clinical efficacy of a combination treatment with enalapril and indapamide in a single blister (Enzix) and a standard treatment with enalapril and indapamide in patients with AH and evaluating their compliance to these two treatment regimens in the outpatient setting. **Materials and methods.** Study enrolled 60 patients with AH. Patients of the first group received enalapril and indapamide as a non-fixed combination in a single blister; patients of the second group received enalapril (10 or 20 mg) and indapamide (2.5 mg) as a free combination. Doses were titrated and increased as appropriate to achieve the target BP level (<140/90 mm Hg) in both groups at study weeks 2 and 4. Evaluated parameters included therapy efficacy and patient compliance to the treatment assessed with the Morisky-Green test. **Results.** The non-fixed combination of enalapril and indapamide exerted a clear and persistent hypotensive effect in patients with AH during both the dose titration and the long-term outpatient treatment. The free combination of enalapril and indapamide effectively decreased BP only during the dose adjustment phase; however the hypotensive effect “escaped” during the long-term treatment. The long-term treatment with enalapril and indapamide in the form of non-fixed combination showed a significantly better compliance than the free combination of these drugs.

Широкая распространенность артериальной гипертензии (АГ) и высокий риск ее осложнений делает данное заболевание одним из актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1, 2]. Многочисленные исследования (ALLHAT, INVEST, ASCOT) показывают, что доля пациентов, нуждающихся в комбинации двух и более антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД независимо от класса применяемого антигипертензивного препарата, составляет более 50% [3-5]. В международных рекомендациях по диагностике и лечению АГ утверждено приоритет комбинированного лечения [6]. Комбинация иАПФ + диуретик – одна из наиболее эффективных и безопасных комбинаций, которая широко применяется в России. По данным исследования Пифагор, почти треть врачей в России отдает предпочтение сочетанию этих препаратов [7]. Применение антигипертензивных препаратов с различным механизмом действия дает возможность не только обеспечить достижение целевого уровня АД, но и свести к минимуму побочные эффекты [8, 9]. Появившаяся у врачей возможность применения в своей практике нефиксированных комбинаций, содержащих два препарата в одном блистере, дает свободу в выборе дозы каждого из них при необходимости. Препаратом, представляющим нефиксированные комбинации в одном блистере, является энзикс – комбинация эналаприла с индапамидом (фармацевтическая компания Хемофарм А. Д., Югославия) [10]. Проведенные исследования ЭПИГРАФ и ЭПИГРАФ-2 [11, 12] показали эффективность и безопасность данной комбинации. Успех в достижении целевого АД в незначительной степени зависит от приверженности пациента

к лечению [13]. Фиксированным комбинациям отдается предпочтение, что показано и в новых европейских рекомендациях по лечению АГ. Однако изменится ли приверженность к лечению при приеме нефиксированной комбинации в сравнении со свободной комбинацией препаратов? Для ответа на этот вопрос нами было выполнено настоящее исследование. Его целью являлось сравнение клинической эффективности комбинации эналаприла и индапамида в одном блистере (энзикс) и обычного лечения – комбинации эналаприла и индапамида (разные таблетки, разные фирмы-производители) у пациентов с АГ (АД >140/90 мм рт. ст.) при наличии высокого сердечно-сосудистого риска, находящихся на гипотензивной терапии или без нее, а также оценка приверженности терапии при двух режимах лечения в амбулаторных условиях.

Материалы и методы

В исследование были включены 60 больных АГ, обратившихся в поликлинику Института кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГУ «РКНПК Росмедтехнологий». Включались мужчины и женщины старше 18 лет с исходным уровнем офисного систолического АД (САД) 140–179 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) 99–100 мм рт. ст. на фоне гипотензивной терапии или без нее. В соответствии с критериями ESH/ESC [14] все больные имели высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Обязательным условием являлось отсутствие регулярной терапии иАПФ и диуретиками в течение, как минимум, двух недель до включения в исследование, а также наличие информированного согласия. Критериями исключения были симптоматическая АГ, ИМ или инсульт, перенесен-

Таблица 1. Характеристика пациентов групп сравнения

Показатели	Группа НФК	Группа СК	p
Число пациентов	30	30	–
Возраст, лет	61,2 ± 1,8	61,8 ± 2,1	0,7
Длительность АГ, лет	14,2 ± 1,7	13,3 ± 1,9	0,3
САД, мм рт. ст.	158,0 ± 1,4	156,2 ± 1,7	0,4
ДАД, мм рт. ст.	96,9 ± 1,2	92,8 ± 1,4	0,03
Мужчины/женщины	9/21	11/19	0,6/0,6
ИМТ, кг/м ²	36,2 ± 0,8	34,3 ± 1,3	0,1
Курят/не курят/бросили курить	5/24/1	3/26/1	0,4/0,5/1,0
Отягощенный семейный анамнез по АГ и ИБС	20	17	0,4
Ассоциированные состояния:			
• ОНМК	0	1	0,3
• ИБС	8	11	0,4
• ОИМ	0	0	0,07
• СД	7	2	
Среднее/высшее образование	7/22	6/23	0,8/0,8
Работают/не работают/инвалидность	9/13/8	13/8/9	0,3/0,2/0,8
Живут одиноко/в семье	8/22	5/26	0,3/0,2
Получали монотерапию	16	25	0,01
Комбинированная терапия	6	5	0,7
Лечатся регулярно/не регулярно/не лечатся	15/7/8	19/8/3	0,3/0,8/0,09
Завершили титрование на:			
• Энзиск/эналаприл 10 мг + Индапамид 2,5 мг	15 (50%)	19 (63,3%)	
• Энзиск Дуо/эналаприл 20 мг + Индапамид 2,5 мг	14 (46,7%)	11 (36,7%)	–
• Энзиск Дуо Форте/эналаприл 40 мг + Индапамид 2,5 мг	1 (3,3%)	–	

ные менее 3 месяцев назад, декомпенсированная сердечная недостаточность, декомпенсированный или требующий назначения инсулина СД, выраженные нарушения функции печени и почек, гиперкалиемия, аортальный стеноз, стеноз почечных артерий, известная непереносимость иАПФ в анамнезе, для женщин – беременность и лактация, подагра.

Пациенты были рандомизированы в две группы: пациентам первой группы назначалась комбинация эналаприла и индапамида в виде нефиксированной комбинации в одном блистере (препарат Энзиск, Энзиск Дуо и Энзиск Дуо Форте) – группа НФК; пациентам второй группы назначались эналаприл (10 или 20 мг) и индапамид (2,5 мг) в свободной комбинации в виде двух таблеток из разных упаковок – группа СК.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, социальному статусу, длительности гипертонии, уровню систолического АД, наличию факторов риска и ассоциированных клинических состояний, сопутствующей терапии. Уровень диастолического АД был достоверно выше в группе НФК. Монотерапия чаще применялась у пациентов группы СК (табл. 1).

Титрование и увеличение дозы в обеих группах проводились при необходимости на 2 и 4-й неделе исследования до достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). Базовая терапия оставалась неизменной. В период титрования и подбора дозы исследуемые препараты бесплатно выдавались больным на приеме у врача. На визите 4-й недели при отсутствии достижения целевого уровня АД доза эналаприла увеличива-

Таблица 2. Основные результаты лечения

Показатель	Группа НФК	Группа СК	p
Завершили исследование (n,%)	27 (90)	25 (83,3)	–
Выбыло из-за:			
• сухого кашля	1	2	0,6
• головокружения, головной боли	1	–	0,3
• боли в пояснице	1	–	0,3
• отказ от данного лечения, перевод на другое лечение	–	2	0,2
Потеря связи с больным	–	1	0,3

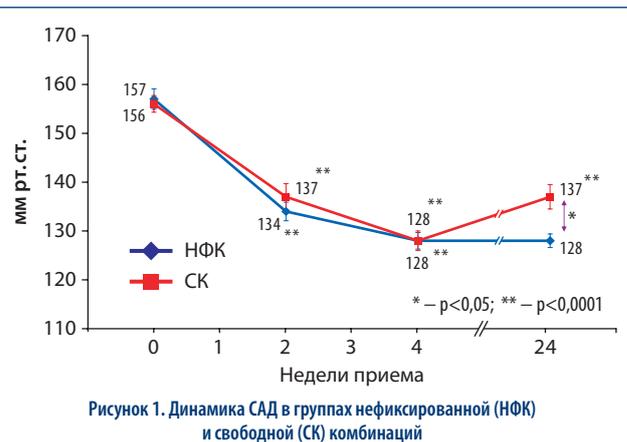


Рисунок 1. Динамика САД в группах нефиксированной (НФК) и свободной (СК) комбинаций

лась до 40 мг или добавлялись препараты других групп. После 4-й недели пациент отпускался под наблюдение участкового врача по месту жительства с рекомендациями продолжить подобранное лечение. В группе НФК завершили титрование на 10 мг эналаприла 50 % пациентов, на 20 мг эналаприла – 46,7 % пациентов и на дозе 40 мг – 3,3 % пациента. В группе СК это соотношение было 63,3, 36,7 и 0 %. Доза индапамида оставалась фиксированной. В дальнейшем ведение больного осуществлялось участковым терапевтом в соответствии с принятым стандартом ведения больных АГ. С этого момента и до конца исследования (24-я неделя) все препараты (в том числе исследуемые) для лечения больные приобретали самостоятельно (или получали по системе ДЛЮ). На заключительный визит (через 24 недели терапии) больной вновь приглашался в поликлинику Института кардиологии им. А. Л. Мясникова.

Всем включенным в исследование пациентам, кроме общего клинического обследования, измеряли АД в кабинете врача (офисное АД), исходно и на последнем визите проводились стандартная ЭКГ, биохимический анализ крови. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ). Приверженность пациента к медикаментозной терапии оценивалась по тесту Мориски-Грина [15]. Комплаентными считались больные, набравшие более 3 баллов. Качество жизни определялось по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). На последнем визите пациенты заполняли специально разработанный для этого исследования опросник, касающийся причин соблюдения или несоблюдения режима рекомендованной терапии. При анализе показателей на фоне 24-недельной терапии определялась доля больных, оставшихся на рекомендованной терапии, а также причины ее изменения. Определялся процент больных, достигших целевого уровня АД. Учитывались процент отмены терапии по различным причинам, количество титрационных визитов, эффективность терапии оценивалась и врачом, и пациентом.

Статистический анализ проводился с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m). Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Использовались программы параметрического и непараметрического анализа. Результаты считали достоверными при p < 0,05. Данные представлены в виде M ± m.

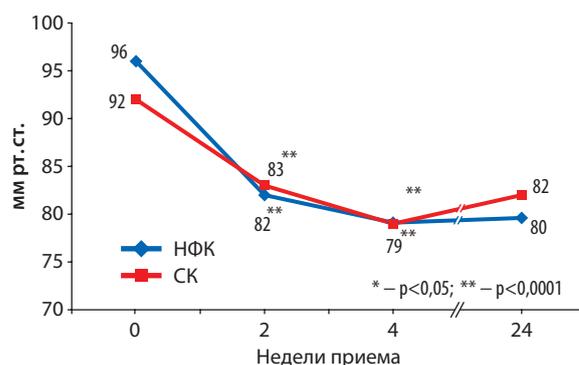


Рисунок 2. Динамика ДАД в группах нефиксированной (НФК) и свободной (СК) комбинаций

Таблица 3. Динамика АД на фоне терапии в группах

АД	Группа НФК			Группа СК			p между Δ% АД в группе НФК и группе СК на 24-й неделе
	Исходно	4 нед	24 нед	Исходно	4 нед	24 нед	
САД, мм рт. ст.	157,6 ± 2,2	128,3 ± 1,7 0,0000	128,9 ± 1,5 0,7	156,6 ± 1,7	128,8 ± 2,1 0,0000	137,8 ± 2,5 0,008	–
Δ% САД p	–	–18,4 ± 2,3 0,0000	0,8 ± 1,1 –	–	–17,7 ± 1,1 0,0009	7,3 ± 1,9	0,004
ДАД, мм рт. ст.	96,1 ± 1,6	79,8 ± 1,5 0,0000	80,0 ± 1,9 0,9	92,4 ± 1,7	79,3 ± 1,6 0,0000	82,6 ± 1,4–0,1	–
Δ% ДАД p	–	–16,7 ± 1,7 0,00013	0,7 ± 1,2 –	–	–13,7 ± 1,7 0,002	4,8 ± 2,2 –	0,1

Результаты и обсуждение

Исследование завершили 52 пациента – 27 пациентов в группе НФК и 25 – в группе СК. Причины выбытия из исследования пациентов обеих групп представлены в таблице 2.

На фоне лечения через 4 недели в обеих группах наблюдалось достоверное снижение как САД, так и ДАД (рис. 1, 2).

При анализе через 24 недели у пациентов группы НФК отмечено отсутствие изменений показателей АД по сравнению с точкой завершения титрования (4 недели). Степень изменения САД и ДАД через 24 недели в данной группе составила $0,8 \pm 1,1$ и $0,7 \pm 1,2$ соответственно. В то же время в группе СК отмечено статистически значимое повышение уровня САД ($p=0,008$). Также у пациентов в группе СК была выше степень изменения САД и ДАД ($7,3 \pm 1,9$ и $4,8 \pm 2,2$ %), причем по степени изменения САД различие между группами было достоверным ($p=0,004$) (табл. 3).

Таким образом, если в группе пациентов, принимающих препарат энзикс, уровень САД и ДАД оставался на прежнем невысоком уровне, то в группе пациентов, принимающих эналаприл и индапамид в разных таблетках, отмечено достоверное повышение уровня САД, что можно объяснить нежеланием пациента в течение длительного времени принимать несколько препаратов из разных упаковок. В комбинированном препарате эналаприл и индапамид расположены в одном блистере, обе таблетки извлекаются одновременно и возможность пропуска дозы одного из компонентов сводится к минимуму.

Оценка метаболических эффектов антигипертензивной терапии занимает важное место в каждом исследовании. При анализе биохимических показателей за время наблюдения не выявлено изменений уровней мочевой кислоты, мочевины, креатинина, липидов, глюкозы плазмы. Отмечено снижение ($p=0,03$) уровня натрия у пациентов группы НФК (с $148,8 \pm 0,4$ до $143,4 \pm 0,4$ ммоль/л в конце исследования). В группе СК отмечено повышение уровня калия (с $4,21 \pm 0,08$ до $4,48 \pm 0,06$ ммоль/л, $p=0,02$). Однако отмеченные изменения остались в рамках нормальных значений.

Оценка качества жизни с помощью ВАШ не выявила различий между группами в начале исследования. Достоверных различий между группами в конце исследования также не отмечено. Однако в каждой группе качество жизни через 24 недели достоверно улучшилось (табл. 4).

Таблица 4. Изменение качества жизни по ВАШ

Группы больных	Исходно (баллы)	24 нед. (баллы)	Δ баллов	p (исходно – 24 недели)
Группа НФК	61,8 ± 2,8	74,7 ± 3,1	12,9 ± 2,3	0,003
Группа СК	57,6 ± 3,3	70,9 ± 3,2	13,3 ± 2,4	0,006
p между группами	0,3	0,4	0,9	–

Таблица 5. Динамика среднего балла по тесту Мориски-Грина

Группы больных	Исходно (средний балл)	24 недели (средний балл)	Достоверность p между 0 и 24-й неделей
Группа НФК	2,11 ± 0,22	3,37 ± 0,19	0,00006
Группа СК	2,64 ± 0,26	3,00 ± 0,26	0,32
Достоверность между группами	0,12	0,24	–

Анализ результатов, полученных при обработке теста Мориски-Грина в начале исследования, показал низкую комплаентность к лечению у пациентов обеих групп. Средний балл составил $2,11 \pm 0,22$ для пациентов группы НФК и $2,64 \pm 0,26$ для пациентов группы СК (различия между группами недостоверны) (табл. 5).

К концу периода титрования (4-я неделя) все больные были максимально комплаентны. Однако в течение последующих 20 недель наблюдения в районной поликлинике число больных, приверженных к назначенному лечению, стало уменьшаться и к 24-й неделе в группе НФК их оставалось 59,3%, а в группе СК – 48%. По сравнению с концом периода титрования полученные данные могут показаться достаточно низкими, однако сравнивая число комплаентных пациентов исходно и через 24 недели, мы видим достоверное повышение этого показателя в группе НФК ($p=0,0003$ по сравнению с исходным) и недостоверное повышение в группе СК ($p=0,14$ по сравнению с исходным показателем).

Динамика показателя комплаентности больных к лечению (по тесту Мориски-Грина) представлена в таблице 6.

Повышение комплаентности при применении нефиксированной комбинации в одном блистере эналаприла и индапамида отмечено и в работе Свириева Ю. В. с соавт. [16]. Однако следует обратить внимание, что в указанной работе пациенты обеспечивались препаратом на 1-м, 3-м (1 месяц) и 5-м (4 месяца) визитах, остальное время препарат приобретался в аптеке. Пациенты посещали врача научного центра активно через 1 и 2 месяца, с контролем принятого препарата путем подсчета таблеток. Такая форма лечения и контроля, по-видимому, повлияла на полученные в указанной работе высокие цифры комплаентности по тесту Мориски-Грина (90%) в конечной точке наблюдения. В нашем исследовании пациентов отпускали в «свободное плавание» по месту жительства с рекомендацией приема подобранной эффективной дозы, и они возвращались к нам через 20 недель. Строгого режима подсчета принятых таблеток и строгого ежемесячного контроля врачом научного центра не было. Таким образом, полученные нами на завершающем визите результаты теста Мориски-Грина (59,3% в группе НФК и 48% в группе СК) отражают, вероятно, картину, более приближенную к реальной клинической практике.

В нашем исследовании отмечено достоверное увеличение числа пациентов в группе НФК, ответивших, что они не пропускают прием лекарств (3 и 4 вопросы теста Мориски-Грина) в случаях хорошего или плохого самочувствия после их приема. Среди пациентов группы СК достоверных изменений в ответах выявлено не было (табл. 7).

Для анализа причин нерегулярного приема лекарств или отказа от их приема мы предложили всем пациентам заполнить на завершающем визите опросник, разработанный специально

Таблица 6. Число комплаентных (>3 баллов) к лечению больных на протяжении 24 недель наблюдения

Группы больных	Исходно (баллы)	4 недели (баллы)	24 недели (баллы)	Достоверность между 0 и 24-й неделей
Группа НФК	11,1 %	100 %	59,3 %	0,0003
Группа СК	28,0 %	100 %	48,0 %	0,14
Достоверность между группами	0,12	–	0,4	–

Таблица 7. Динамика числа больных с положительным ответом на вопросы теста Мориски-Грина в ходе исследования

Вопрос	Ответ в пользу приверженности	Группа НФК	Группа СК	p между группами
Забывали ли Вы когда-либо принимать препараты?	Нет, никогда	+22,2% (6 чел)	+4,0% (1 чел)	0,63
Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?	Нет	+22,2% (6 чел)	+24,0% (6 чел)	0,41
Пропускаете ли Вы прием лекарств, если чувствуете себя хорошо?	Нет, не пропускаю	+44,5% ** (12 чел)	+8,0% (2 чел)	0,21
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием?	Нет, не пропускаю	+33,3% * (9 чел)	0% (0 чел)	0,12

* – p<0,001; ** – p<0,0005

для данного исследования в научно-диспансерном отделе. Полученные результаты представлены в таблице 8.

При анализе ответов пациентов мы отметили, что ни один из них не сказал, что лечиться не нужно. Стоимость препарата также не являлась причиной нерегулярного приема лекарств. Чаще всего пациенты ссылались на забывчивость (2 пациента в группе НФК и 7 пациентов в группе СК), на то, что «уровень АД снизился, поэтому отменил или нерегулярно принимал таблетки» (1 и 4 больных, соответственно по группам). Нежелание принимать лекарственные препараты постоянно (3 пациента) и боязнь развития большого количества побочных эффектов, описанных в аннотациях (2 пациента), были отмечены только у пациентов группы СК. Также пациенты группы СК чаще отменяли сопутствующую терапию. Таким образом, значительно чаще различные доводы и причины нерегулярного приема препаратов или их отмены имели пациенты группы СК, то есть те пациенты, которые принимали эналаприл и индапамид в свободной комбинации (30 случаев против 7 в группе НФК).

Субъективная оценка терапии. Переносимость комбинации эналаприла и индапамида оценивалась пациентами обеих групп как отличная и хорошая в 96,3% случаев (группа НФК) и в 96% случаев (группа СК). Улучшение самочувствия отметили 88,9% пациентов (n=24), принимающих нефиксированную комбинацию препаратов в одном блистере и 72% пациентов (n=18), принимающих эналаприл и индапамид в свободной комбинации (p=0,1). Самочувствие не изменилось (по субъек-

Таблица 8. Причины нерегулярного приема препаратов

Причина нерегулярного приема	Группа НФК	Группа СК
Не всегда могу купить препарат в аптеке/аптека находится далеко	2	1
Забывчивость	2	7
Считаю, что лечиться не нужно	0	0
Считаю, что принимаю большое количество препаратов	0	1
В аннотации указано на большое количество побочных эффектов	0	2
Не хочу принимать постоянно	0	3
Уменьшаю дозу препарата, чтобы не привыкнуть	1	4
АД нормализовалось, поэтому самостоятельно отменяю таблетки	1	4
Иногда пропускаю время приема, а прием в другое время неудобен	1	3
Сменился врач по месту жительства	0	2
Родственники посоветовали уменьшить дозу препарата	0	0
Отмена сопутствующей терапии	0	3
Головная боль, не требовавшая отмены лечения	2	0
Стоимость препарата	0	0
Всего	7	30

тивной оценке пациентов) в 11,1% случаев (3 человека) в группе НФК и в 28% случаев (7 человек) в группе СК. Изъявили желание продолжить терапию теми же препаратами 85,2% больных в группе НФК и 72% – в группе СК.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали не только отчетливый гипотензивный эффект при применении нефиксированной комбинации в одном блистере, который сохранялся в течение длительного времени при амбулаторном («свободном») лечении пациентов, но и отсутствие «ускользания» гипотензивного эффекта. Показано преимущество нефиксированной комбинации по сравнению со свободной комбинацией эналаприла и индапамида в отношении приверженности пациентов к лечению. Достоверное повышение комплаентности при применении нефиксированной комбинации по сравнению со свободной комбинацией, эффективность и метаболическая нейтральность позволяют оптимизировать лечение больных АГ в амбулаторных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология. 2004;44(11):50-53.
- Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием гипотензивных препаратов и эффективность лечения среди мужского и женского населения Российской Федерации в возрасте от 15 до 75 лет. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации артериальной гипертензии 2002-2007. <http://www.e-hypertonia.ru/Monitoring.pdf>
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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;288(23):2981-2997.
- Pepine CJ, Handberg EM, Rhonda M et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;291(29):2805-2861.
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366(9489):895-906.
- European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens. 2003;21(6):1011-1053.
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качественная клиническая практика. 2004;1:17-27.
- Кобалава Ж.Д. Место комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии. Клин. фармакология и терапия. 2001;10(3):1-5.
- Секция артериальной гипертензии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/ah.pdf>
- Небиеридзе Д.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая нефиксированная комбинация. Системные гипертензии. 2007;9(1):4-9.
- Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев – 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(1):3-7.
- Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев – 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. 2005;4(5):277-286.
- Конради А. О., Полуничева Е. В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции. Журнал Артериальная гипертензия. 2004;10(3):137-143.
- 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):1105-1187.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care. 1986;24(1):67-74.
- Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э., Ротарь О.П. и др. Новые возможности улучшения комплаентности – результаты открытого исследования приверженности больных к лечению фиксированной в одном блистере комбинации эналаприла и индапамида. Артериальная гипертензия. 2006;12(3):2-6.