

Периндоприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с самой большой доказательной базой

Д.А.Напалков

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В форме литературного обзора изложена концепция подхода к лечению пациентов с артериальной гипертензией высокого риска, у которых применение ингибиторов АПФ является наиболее перспективным с позиции доказательной кардиологии. Одним из наиболее изученных препаратов является периндоприл. В статье приводятся данные по особым свойствам молекулы периндоприла, а также по возможности использования комбинаций периндоприла и индапамида, а также периндоприла и амлодипина для реализации их органопротективных свойств. В завершении предложен дифференцированный подход к использованию различных препаратов, содержащих периндоприл, по разным показаниям.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, периндоприл, индапамид, амлодипин, органопротекция.

Perindopril – angiotensin-converting enzyme inhibitor is approved for usage

DA.Napalkov

Summary

In the form of the literature review we shows the concept of the treatment of high-risk hypertensive patients, who have been taking ACE inhibitors which application is the most advanced approach from the perspective of evidence-based cardiology. One of the most studied drugs is perindopril. The article deals with the data on the special properties of perindopril molecules, as well as on the possibilities of using perindopril and indapamide combination, as well as on usage of indapamide and amlodipine for the realization of protective mechanism. At the conclusion of the article we offered the differentiated approach to the usage of different drugs containing perindopril for different indications.

Key words: arterial hypertension, perindopril, indapamide, amlodipine, organoprotection.

Сведения об авторе

Напалков Дмитрий Александрович – д-р. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В последнее время в доказательной кардиологии сложилась устойчивая практика оценивать результаты тех или иных проведенных исследований с позиции влияния разных препаратов на «твердые» конечные точки – показатели смертности, а также частоту сердечно-сосудистых катастроф (инфаркты, инсульты). Именно влияние на прогноз (продолжительность жизни) и реальная профилактика сердечно-сосудистых осложнений во многом обуславливают предпочтения в выборе препаратов среди массы лекарственных средств, которые в принципе могут быть назначены по разнообразным показаниям лицам, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сартаны – при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) являются фундаментом различных схем терапии. Если еще 5–10 лет назад сартаны считались препаратами резерва для «кашляющих на ИАПФ» больных, то теперь они заняли совершенно обособленную позицию во всех ключевых рекомендациях по АГ. Показания к назначению ИАПФ и сартанов почти дублируются, и практическому врачу порой очень трудно понять, что же лучше выбрать и в какой ситуации.

После в каком-то смысле разочаровывающих результатов исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), где телмисартан и рамиприл оказали одинаковое влияние на конечные точки пациентов с АГ (при этом, как и ожидалось, переносимость сартана была лучше), вроде бы еще раз все убедились в том, что ИАПФ аналогичны сартанам. Тем не менее одного исследования недостаточно, и внимания заслуживает один из крупных метаанализов, опубликованных в 2012 г. L.Van Vark и соавт. [1]. Авторы проанализировали данные 20 исследований (в общей сложности 158 998 пациентов) с разными ИАПФ и сартанами и пришли к следующим выводам. В целом блокада РААС у пациентов с АГ позволяет снизить общую смертность на 5% (отношение шансов – ОШ 0,95; доверительный интервал – ДИ 0,91–1,00; $p=0,032$) и сердечно-сосудистую смертность (ОШ 0,93; ДИ 0,88–0,99; $p=0,018$). Тем не менее авторы утверждают, что данное положительное влия-

ние на конечные точки (снижение на 10%) достигнуто именно в сравнительных исследованиях с ИАПФ (ОШ 0,90; ДИ 0,84–0,97; $p=0,004$), причем благодаря трем исследованиям с участием ИАПФ периндоприла (ASCOT-BPLA – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm – амлодипин ± периндоприл; ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation) – периндоприл + индапамид; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial – индапамид ± периндоприл).

Несмотря на то что в перечисленных исследованиях периндоприл не применялся в качестве монотерапии, это не умаляет достоинств включения его в разные комбинированные схемы лечения и вновь возвращает нас к вопросу оценки свойств молекулы периндоприла и его ставших востребованными и популярными комбинаций с индапамидом и амлодипином.

Периндоприл

Считается, что липофильность молекулы ИАПФ определяет возможность более полного ингибирования ИАПФ в организме за счет так называемого тканевого сродства [2]. Если сравнивать ИАПФ по коэффициенту липофильности, то наибольший имеют периндоприл и зофеноприл (по 3,5), хинаприл и рамиприл (1,1), а наименьший – эналаприл (0,07), каптоприл (0,004) и лизиноприл (<0,001) [3]. Именно с таким свойством, как липофильность, связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых ИАПФ. Кстати, именно периндоприл, зофеноприл и рамиприл имеют доказательную базу не только как антигипертензивные препараты (АП), но и у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца – ИБС (периндоприл – при ИБС стабильного течения, рамиприл – после инфаркта миокарда – ИМ, зофеноприл – у пациентов после перенесенного острого коронарного синдрома) [4–6].

Далеко не все положительные эффекты ИАПФ можно в этом случае объяснить только снижением системного артериального давления (АД). Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) снижение систолического АД на 3 мм рт. ст. на фоне лечения рамиприлом приводило к 22% уменьшению риска сердечно-сосуди-

стой смертности [7]. Точно так же в исследовании EUROPA (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) снижение АД на фоне лечения периндоприлом всего на 5 мм рт. ст. приводило к уменьшению сердечно-сосудистого риска на 20% у пациентов со стабильной стенокардией [8]. Конечно же, в последнем упомянутом исследовании речь шла не о монотерапии периндоприлом: большая часть пациентов получала также лечение β-адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой и статинами. Однако в настоящее время мы в принципе не обсуждаем лечение больных, имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, какими-либо монопрепаратами.

Кратко напомним читателям о том, что же было продемонстрировано в исследовании EUROPA – рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом, включавшем 12 218 пациентов, которые либо уже перенесли ИМ или коронарную реваскуляризацию, либо имели верифицированную при коронарографии и/или стресс-эхокардиографии ИБС [8]. Интересно, что только 27% пациентов имели диагноз АГ. Через 4 года наблюдения оказалось, что частота первичной конечной точки (сердечная сосудистая смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией) на 20% реже отмечалась в группе периндоприла по сравнению с группой плацебо. В основном это произошло за счет выраженного снижения риска развития ИМ на 22% и внезапной остановки сердца – на 46%. Кроме того, лечение периндоприлом приводило к снижению риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39%. Следует отметить, что снижение риска в одинаковой степени происходило как в подгруппе гипертоников, так и у пациентов с нормальным уровнем АД. Кроме того, в субанализе исследования, проведенном только у пациентов с ИМ или перенесших реваскуляризацию (n=10 962), т.е. самого высокого риска, были получены аналогичные данные по позитивному влиянию периндоприла, добавленному к терапии, на прогноз: снижение сердечно-сосудистой смертности, частоты повторного ИМ и внезапной сердечной смерти на 22,4% ($p<0,001$) [9].

В рамках исследования EUROPA проводилось и еще одно субисследование – PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), задачей которого было изучение влияния периндоприла на функцию эндотелия [10]. Через год лечения в сравнении с плацебо периндоприл достоверно снижал в плазме уровень фактора Виллебранда, который хорошо известен как маркер эндотелиальной дисфункции. Кроме того, у пациентов, получавших периндоприл, были отмечены достоверное увеличение активности эндотелиальной NO-синтазы на 27%, уменьшение выраженности апоптоза эндотелия на 31% и снижение уровня фактора некроза опухоли α в эндотелии на 13%. Эти данные подтверждают предположение о том, что результаты исследования EUROPA в определенной мере связаны именно с положительным влиянием периндоприла на состояние эндотелия.

Сходные с исследованием EUROPA результаты были также продемонстрированы в крупном исследовании PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction), в ходе которого изучались прогностические аспекты долгосрочного применения периндоприла у пожилых людей, перенесших ИМ, не осложненный симптомами сердечной недостаточности [10]. В него были включены 1252 пациента со средним возрастом 73 года с ИМ в анамнезе и фракцией выброса левого желудочка в постинфарктном периоде 40% и выше (в среднем – 59%). После рандомизации (в среднем на 11-й день после инфаркта) 1/2 пациентов в дополнение к стандартной медикаментозной терапии назначался периндоприл в начальной дозе 4 мг/сут (через месяц суточная доза повышалась до 8 мг); другая половина больных вместо периндоприла получала плацебо. Общий срок наблюдения составил 12 мес. Первичной конечной точкой считали общую смертность, госпитализации из-за декомпенсации сердечной недостаточности и значимое ремоделирование левого желудочка (увеличение показателя конечного диастолического объема по данным эхокардиографии на 8% и более от исходного значения). За время наблюдения частота достижения первичной конечной точки среди больных, принимавших периндоприл, достоверно снизилась на 38% ($p<0,001$). Главной причиной этого стало значительное замедление сердечного ремоделирования под влиянием периндоприла (на 46%; $p<0,001$). Результаты исследования имеют большую практическую значимость, поскольку свидетельствуют о том, что лечение периндоприлом в постинфарктный период достоверно замедляет процесс ремоделирования миокарда.

С учетом изложенных фактов неудивительно, что периндоприл рассматривается как один из препаратов первого ряда при лечении пациентов с ИБС для улучшения их прогноза и увеличения продолжительности жизни.

Периндоприл + индапамид

Значение комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) сложно переоценить, поскольку подавляющее число пациентов принимают 2–3 АГП для достижения целевых уровней АД. В последние годы особый акцент делается не только на снижении уровня АД в абсолютных цифрах, но и на органопротективных свойствах разных комбинаций, которые даже при незначительном антигипертензивном действии приводят к снижению общей и сердечно-сосудистой смертности. Как мы уже писали, комбинация периндоприл + индапамид зарекомендовала себя в исследованиях ADVANCE и HYVET.

Целью исследования ADVANCE, в которое были включены 11 140 пациентов, была оценка влияния терапии комбинации периндоприл 4–8 мг + индапамид 2,5 мг на сердечно-сосудистые события у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Результаты наблюдения в течение более 4 лет показали довольно скромный антигипертензивный эффект в сравнении с плацебо: уровень систолического АД в группе комбинированной терапии уменьшился лишь на 5,6 мм рт. ст., а диастолического АД – на 2,2 мм рт. ст., однако при этом риск крупных макрососудистых и микрососу-

Дифференцированный подход в выборе разных видов терапии, включающей периндоприл, у пациентов с АГ

Периндоприл (Перинева®)	<ul style="list-style-type: none"> • Монотерапия АГ (при АД < 160/100 мм рт. ст.) у пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска • В составе комбинированной АГТ у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (например, у больных с ИБС, перенесших ИМ или реваскуляризационные процедуры)
Периндоприл + индапамид (Ко-Перинева®)	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная терапия АГ (при АД 140–180/90–110 мм рт. ст.) у пациентов умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска • Больные с выраженной гипертрофией левого желудочка • Пациенты после инсульта или транзиторной ишемической атаки • Больные сахарным диабетом (АГ 1–2-й степени) и нефропатией • Лица с АГ старше 80 лет (при систолическом АД > 160 мм рт. ст.)
Периндоприл + амлодипин (Дальнева®)	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинированная терапия АГ (при АД > 160/100 мм рт. ст.) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска • Больные резистентной АГ (в составе комплексной терапии) • Пациенты с сахарным диабетом, метаболическим синдромом (при АГ 2–3-й степени) и нефропатией • Лица с АГ и ИБС, имеющие приступы стенокардии, несмотря на терапию β-адреноблокаторами и/или нитратами

дистых осложнений в группе активной терапии достоверно снизился на 9%. По сравнению с плацебо риск общей и сердечно-сосудистой смертности также оказался достоверно ниже на 14 и 18% соответственно в группе получавших комбинированную терапию периндоприлом и индапамидом. Таким образом, исследование ADVANCE было одним из первых, показавшим плейотропное действие одной из комбинаций АГП, оказавшееся гораздо более мощным, чем собственно гипотензивное действие [11].

Аналогичное позитивное влияние на показатели смертности в сравнении с плацебо совершенно неожиданно было выявлено в уникальном исследовании HYVET, в которое включались только лица старше 80 лет, страдающие плохо контролируемой АГ [12]. Пациенты (3845 человек; средний возраст – 83 года) были рандомизированы в две группы – плацебо и терапии индапамидом в сочетании с периндоприлом (периндоприл добавлялся в случае недостижения целевого уровня АД, который в данном исследовании составлял менее 150/90 мм рт. ст.). Общая тенденция, наметившаяся в результатах, удивительным образом напоминала картину, которую мы уже видели в исследовании ADVANCE: при относительно скромном снижении уровня АД за время наблюдения (в среднем 1,8 года) – систолического АД на 15 мм рт. ст., диастолического АД на 6 мм рт. ст. – в группе активного лечения (индапамид ± периндоприл) оказались достоверно более низкими общая смертность (на 21%), общее число инсультов (на 30%), число фатальных инсультов (на 39%), а также число госпитализаций по поводу выявленной сердечной недостаточности (на 63%). В результате полученных данных исследование было прекращено досрочно из-за явных преимуществ, зафиксированных в группе терапии индапамидом и периндоприлом. И это при том, что только 1/2 (!) участников исследования в активной группе достигли уровня АД < 150/90 мм рт. ст. Таким образом, мы вновь стали свидетелями мощного органопротективного действия антигипертензивных средств и влияния, которое выходит далеко за рамки банального снижения цифр АД.

Говоря о нейропротективном влиянии данной комбинации, невозможно также обойти вниманием исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst Recurrent Stroke Study) [13]. В него были включены 6105 пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку, ишемический или геморрагический инсульт в течение последних 5 лет. В группе активной терапии пациенты получали комбинацию периндоприла 4 мг и индапамида 2,5 мг, альтернативно – плацебо. Наблюдение за больными было достаточно долгосрочным – около 4 лет. По сравнению с группой плацебо у пациентов в группе периндоприл + индапамид оказались более низкими риск инсульта – на 43%, ключевых коронарных событий (нефатальный ИМ и сердечно-сосудистая смерть) – на 35% и число госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности – на 34%.

Итак, благодаря доказательной кардиологии в арсенале современного кардиолога появилась комбинация (периндоприл + индапамид), не обладающая резко выраженным антигипертензивным действием, но, несмотря на это, способная существенно снизить сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий пациентов.

Периндоприл + амлодипин

Клинические преимущества комбинации периндоприла и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) амлодипина получили подтверждение после публикации результатов исследования ASCOT-BPLA, в которое были включены 19 257 пациентов с АГ в сочетании как минимум еще с тремя факторами сердечно-сосудистого риска [14]. Пациенты были рандомизированы в группу терапии амлодипином 5–10 мг, к которому впоследствии для достижения контроля АД добавляли периндоприл 4–8 мг, а также в группу лечения атенололом 50–100 мг, к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик бендрофлуметиазид. Пер-



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 ранее 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 выраженности 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.

12/2014, Россия, 2014-2297. Реклама

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, г. Москва, ул. 2-ая Звенигородская, д. 13, стр. 41, 5 этаж, стр. 43, 6 этаж.
Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.

вичной конечной точкой считали нефатальный ИМ или фатальный исход ИБС. Исследование было остановлено досрочно через 5,5 года. В группе амлодипин/периндоприл были отмечены более низкая общая и сердечно-сосудистая смертность на 11 и 24% соответственно, а также частота фатального и нефатального инсульта – на 23% ($p < 0,05$). С момента публикации этих данных комбинация ИАПФ + АК стала рассматриваться как одна из приоритетных при необходимости назначения комбинированной АГТ [15].

Синергическое действие комбинации периндоприла с АК было также выявлено и при проведении субанализа уже упоминавшегося исследования EUROPA. В данном исследовании часть пациентов получали комбинацию периндоприла с АК, другие – не получали АК либо получали вместо периндоприла плацебо. Оказалось, что на фоне комбинированной терапии периндоприлом и АК отмечалась меньшая частота достижения первичной конечной точки по сравнению с пациентами, получавшими только АК или находившимися без АГТ [16].

Комбинация периндоприл + амлодипин не только обладает резко выраженным антигипертензивным действием, но и также снижает риски как коронарных (за счет периндоприла), так и цереброваскулярных (за счет амлодипина) событий [17].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке компания «КРКА» имеет генерические периндоприлы в разнообразных вариациях: собственно периндоприл (Перинева®), комбинацию периндоприла с индапамидом (Ко-Перинева® в 3 различных дозировках) и комбинацию периндоприла с амлодипином (Дальнева® в 4 разных дозировках). В таблице мы представляем подход, который может позволить дифференциально подойти к назначению указанных препаратов у разных групп пациентов. По имеющимся данным, эффективность и безопасность препаратов Перинева®, Ко-Перинева® и Дальнева® были доказаны в исследованиях с участием более 20 000 пациентов.

Выбор конкретного ИАПФ не столь важен у пациентов с АГ, имеющих низкий и умеренный риск. Однако по мере его увеличения, вне всяких сомнений, предпочтение нужно отдавать представителям класса ИАПФ, имеющих доказанное влияние на прогноз и снижающих общую и сердечно-сосудистую смертность, к числу которых, в частности, относится периндоприл.

Литература

1. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088–97.

2. Напалков ДА. Терапия периндоприлом: органопротекция, а не только антигипертензивный эффект. *Кардиология*. 2012; 12: 80–3.

3. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural-pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1480–6.

4. Ferrari R, Bertrand ME, Remme WJ et al. Insight into ACE inhibition in the prevention of cardiac events in stable coronary artery disease: the EUROPA trial. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (6): 1037–46.

5. McQueen MJ, Lonn E, Gerstein HC et al. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study and its consequences. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2005; 240: 143–56.

6. Borgbi C, Bacchelli S, Esposti DD et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *SMILE Study Investigators. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Am J Hypertens* 1999; 12 (7): 665–72.

7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.

8. Fox KM. EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

9. Bertrand ME, Fox KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril in patients with prior myocardial infarction and/or revascularization: A subgroup analysis of the EUROPA trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2009; 102 (2): 89–96.

10. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.

11. PREAMI: perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction: study rationale and design. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14 (6): 671–9.

12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370 (9590): 829–40.

13. Beckett IS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA et al. for the HYVET study group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age and older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–98.

14. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–84.

15. Dahlöf BI, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906.

16. Напалков ДА, Жиленко АВ. Современные подходы к комбинированной терапии артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (4): 44–9.

17. Bertrand ME. Perindopril/amlodipine combination: an optimal synergy for cardiovascular protection. *Eur Heart J Suppl* 2009; 11 (Suppl. E): E22–E25.

— * —