DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180149

# Современная комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии

О.А.Мубаракшина<sup>™</sup>, М.Н.Сомова, Г.А.Батищева

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10 ≅mubarakshina@mail.ru

Одной из ведущих задач при проведении гипотензивной терапии является достижение целевых значений артериального давления. В статье приводятся обновленные данные Европейских рекомендаций (2018 г.) о целевых значениях артериального давления при проведении антигипертензивной терапии, пресимуществах комбинированной антигипертензивной терапии, рассматриваются современные фиксированной комбинации, в том числе содержащие три действующих вещества. Представлен обзор исследований, свидетельствующих об эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащей длительно действующий дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин, тиазидоподобный диуретик индапамид и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприла аргинин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная фармакотерапия, фиксированные комбинации, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, тиазидоподобные диуретики, амлодипин, индапамид, периндоприл.

Для цитирования: Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Батищева Г.А. Современная комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 30–33. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180149

# Modern combination antihypertensive pharmacotherapy

# [Classical article]

O.A.Mubarakshina<sup>™</sup>, M.N.Somova, G.A.Batishcheva

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10

<sup>™</sup>mubarakshina@mail.ru

**For citation:** Mubarakshina O.A., Somova M.N., Batishcheva G.A. Modern combination antihypertensive pharmacotherapy. Systemic Hypertension. 2018; 15 (4): 30–33. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.180149

#### Abstract

Achievement of target blood pressure levels is one of the main issues in antihypertensive pharmacotherapy. The article presents updated 2018 European Guidelines recommendations on target blood pressure levels in antihypertensive therapy and combined antihypertensive pharmacotherapy advantages. Modern fixed combinations including those with three active agents are discussed. A review of studies that show effectiveness and safety of long acting dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine, thiazid-like diuretic indapamide, and angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril arginine fixed combination is presented.

Key words: hypertension, combination antihypertensive pharmacotherapy, fixed combinations, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blocker, thiazid-like diuretics, amlodipine, indapamide, perindopril.

# Эпидемиология

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время считаются основной причиной смертности во всем мире: ежегодно в мире от ССЗ умирают 17,5 млн человек. При этом 80% преждевременных инфарктов и инсультов может быть предотвращено [1].

Артериальная гипертензия (АГ), по данным Всемирной организации здравоохранения, является самым распространенным управляемым фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в большинстве стран мира [1, 2]. По данным зарубежных исследований, распространенность АГ составляет 30–45% среди взрослого населения. Эпидемиологическая ситуация в России схожа с общемировой: в целом стандартизованная по возрасту распространенность АГ в Российской Федерации составляет 39,5% [3, 4].

Длительно существующая и недостаточно контролируемая гипертензия оказывает патологическое воздействие на сосуды, в том числе капилляры. В результате страдают питаемые ими органы-мишени – сердце, мозг, почки, сетчатка глаз [2, 3, 5]. Доказано, что частота смерти от геморрагических и ишемических инсультов и ишемической болезни сердца (ИБС) линейно увеличивается, начиная с уровня артериального давления (АД) 115/75 мм рт. ст. Повышение АД на каждые 20/10 мм рт. ст. от указанных цифр увеличивает риск смерти от ССЗ вдвое [2–6].

# Современные рекомендации

Во всех рекомендациях по диагностике и лечению АГ, изданных за последние годы, одной из ведущих задач при проведении антигипертензивной терапии (АГТ) декларируется достижение целевых (оптимальных) значений АД. Именно степень снижения АД в настоящее время является абсолютно доказанным фактором в отношении предупреждения осложнений АГ со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2, 4].

Изменение и уточнение целевых уровней АД активно обсуждались во всем мире на протяжении последних 5 лет. Тщатель-

ное изучение данного вопроса проводилось при подготовке рекомендаций Объединенного комитета США по профилактике, диагностике и лечению повышенного АД (Joint National Committee – JNC 8) [7]. Для уточнения целевых цифр АД и их связи с сердечно-сосудистыми событиями (ССС) было инициировано исследование SPRINT. В него путем рандомизации включили 9361 больного высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) с систолическим АД (САД)≽130 мм рт. ст. без сахарного диабета [7]. Пациентов разделили на 2 группы, в одной их которых САД путем интенсивной терапии снижали до значений менее 120 мм рт. ст., а во 2-й — на фоне стандартной терапии добивались цифр САД<140 мм рт. ст.

В результате было показано, что количество больших ССС в группе интенсивной терапии было на 25% меньше. Результаты исследования SPRINT стали доказательной базой для опубликованных в 2017 г. обновленных американских рекомендаций. В них были установлены целевые уровни снижения САД<130 мм рт. ст. для всех больных АГ с установленным ССЗ или расчетным риском ССС более 10% в ближайшие 10 лет [7, 8].

На основе этих исследований были внесены изменения и в Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ 2018 г. [9]. Интересно, что в Европейских рекомендациях 2018 г. для всех больных АГ установлен целевой уровень снижения САД<140 мм рт. ст. На первый взгляд, это несколько отличает их от рекомендаций, принятых в 2017 г. в США, которые определили для всех больных АГ целевой уровень САД<130 мм рт. ст.

Однако далее европейские эксперты предлагают новый алгоритм достижения целевых уровней АД. В соответствии с ним в случае достижения уровня САД<140 мм рт. ст. и хорошей переносимости лечения следует снижать уровень САД до 130 мм рт. ст. и ниже.

Таким образом, этот алгоритм так же, как и американский, фактически устанавливает новый целевой уровень САД в 130 мм рт. ст. Однако процесс достижения этих цифр предлагается разбивать на два этапа.

Рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018 г.) внесли также ряд изменений в подходы к диагностике и лечению АГ [9]. Среди них можно выделить следующие:

- 1. Возможно назначение лекарственной терапии у пациентов с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) при наличии очень высокого ССР вследствие наличия ССЗ, особенно ИБС (IIbA). Согласно рекомендациям 2013 г. медикаментозная АГТ пациентам с высоким нормальным АД была не показана (IIIA).
- 2. Установление целевого уровня САД<130 мм рт. ст. у большинства больных. Достигать этих значений предлагается лишь после снижения САД<140 мм рт. ст. и при условии хорошей переносимости терапии.
- 3. Внедрение стратегии одной таблетки для лечения АГ. Предпочтение отдано назначению фиксированных комбинаций (ФК) двух, а при необходимости трех фармакологически активных веществ.

# Выбор антигипертензивного препарата

Основными группами лекарственных препаратов, рекомендованных для длительного лечения АГ, являются пять основных классов антигипертензивных средств: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (β-АБ) и диуретики. Именно для этих групп препаратов в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях продемонстрирована способность предупреждать развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижать смертность [3, 4, 7, 9]. Кроме того, выделяют дополнительные классы антигипертензивных средств – α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов. У каждого из представителей основных классов антигипертензивных препаратов можно выделить свои преимущества и недостатки. Выбор средства в конкретной клинической ситуации проводится с учетом наличия у больного факторов риска, сопутствующих заболеваний, вероятности лекарственного взаимодействия с назначенными по поводу других заболеваний препаратами, индивидуальной непереносимости лекарств в анамнезе и т.д.

В то же время, несмотря на разнообразие выбора средств медикаментозной терапии АГ, сложной задачей до сих пор остается достижение у больных контроля АД. В странах Европы АД контролируется менее чем у 50% больных. Недостаточная эффективность АГТ может быть обусловлена несоблюдением рекомендаций по изменению образа жизни, отсутствием индивидуализированного подхода к назначению препаратов, выбором монотерапии в тех случаях, когда необходима комбинация лекарств. В то же время необходимость длительного приема нескольких препаратов может приводить к снижению приверженности пациентов АГТ [3, 4, 6, 8].

# Комбинированная терапия АГ

Результаты многочисленных клинических исследований по лечению АГ (HOT, UKPDS, ABCD, LIFE, ALLHAT, INVEST, STRATHE, ПОЛОНЕЗ, РОСА, КЛИП-АККОРД, ЭТАЛОН и др.) показали, что 2/3-3/4 больных АГ для достижения целевых значений АД нуждаются в проведении комбинированной терапии [2, 3, 9].

Последние Европейские рекомендации ESH/ESC по лечению АГ (2018 г.) обозначили предпочтительной комбинацию ИАПФ или БРА с АК или диуретиком. В случае недостаточной эффективности такой комбинации рекомендуется применять тройную комбинацию – ИАПФ или БРА в сочетании с АК и диуретиком. β-АБ могут быть назначены на любом этапе терапии и обычно включаются в схемы фармакотерапии при наличии специальных показаний (стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий и др.) [9].

Применение комбинаций антигипертензивных средств значительно повышает эффективность снижения АД, предупреждает активацию контррегуляторных систем, противо-



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Трипликсам<sup>60</sup>

СОСТАВТ. Триплискам з иго ОССУ м125 иг. то 3 иг. то 3 иг. то 4 иг



www.servier.ru

действующих снижению АД на фоне применения монотерапии. Использование  $\Phi$ К дополнительно повышает комплаентность терапии.

В современных комбинированных антигипертензивных препаратах сочетание действующих веществ хорошо сбалансировано. Основное действие одного из компонентов, как правило, нивелирует возможные нежелательные эффекты другого компонента [4, 6, 10, 11].

ФК антигипертензивных препаратов появились еще в начале 1960-х годов (резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид и др.). В последующие годы приоритетными были комбинации относительно высоких доз диуретика с β-АБ или препаратами центрального действия [11, 12].

Появление в конце 1990-х годов новых ФК антигипертензивных препаратов ознаменовало новый виток в эволюции данного подхода. В основном это были комбинации, содержащие диуретик в низких дозах (ИАПФ + диуретик) или не содержащие диуретик (ИАПФ+АК;  $\beta$ -АБ + дигидропиридиновый АК). Необходимо помнить, что ФК антигипертензивных препаратов созданы для длительного постоянного лечения пациентов с АГ и не предназначены для купирования неотложных состояний [4, 6, 10, 12, 13].

# Современная трехкомпонентная ФК

В последние годы частота применения тройных комбинаций при АГ неуклонно растет. Их использование стало стандартным и важным подходом к ведению пациентов с АГ, особенно в случаях высокого и очень высокого ССР [12–17]. Одной из часто назначаемых комбинаций является препарат Трипликсам®, выпускаемый компанией «Сервье», Франция.

В состав препарата Трипликсам® входят дигидропиридиновый АК амлодипин, тиазидоподобный диуретик индапамид и ИАПФ — периндоприла аргинин. Для удобства пациентов и облегчения подбора оптимальной терапии Трипликсам® имеет четыре варианта с разным сочетанием дозировок соответственно: 5/1,25/5; 5/1,25/10; 10/2,5/5; 10/2,5/10 мг.

Компоненты препарата хорошо изучены и по отдельности давно и широко используются в клинической практике. В крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях доказана их способность влиять как на состояние органов-мишеней, так и на показатели прогноза в отношении ССО у разных категорий больных АГ [12–14].

Так, периндоприл обладает убедительной доказательной базой, свидетельствующей об эффективности препарата во вторичной профилактике ССО у пациентов со стабильной ИБС и сохраненной функцией левого желудочка [16, 18, 19].

Оригинальный индапамид также обладает убедительно доказанными свойствами снижать частоту ССО у пациентов высокого риска, доказана его эффективность в терапии АГ у пожилых пациентов. В сравнении с гидрохлоротиазидом, входящим в состав других комбинированных форм, индапамид улучшает функцию эндотелия сосудов, уменьшает степень гипертрофии левого желудочка, степень микроальбуминурии, т.е. обладает более выраженными органопротективными свойствами [14, 16, 18, 19].

В группе АК одним из наиболее эффективных антигипертензивных средств, доказавших свое ангиопротекторное действие, является амлодипин [14–16].

В крупных исследованиях показаны выраженная антигипертензивная эффективность и органопротекция двойных комбинаций, в том числе ФК периндоприла аргинина с индапамидом и периндоприла аргинина с амлодипином. Так, для комбинации периндоприла аргинина и индапамида в исследовании PROGRESS отмечено снижение риска повторных инсультов на 43%, ССО – на 35%, госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности – на 34% [18–20].

Комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла отличается эффектом взаимного потенцирования антигипертензивного эффекта. Действующие вещества препарата

Трипликсам® влияют на различные звенья патогенеза АГ. В связи с этим эффект, развивающийся вследствие их одновременного применения, больше суммы эффектов каждого препарата, примененного по отдельности в той же дозе [14, 15, 20].

Все действующие вещества препарата Трипликсам® обладают длительным эффектом, до 24 ч, что дает возможность его однократного назначения в течение 1 сут. Такой режим дозирования значительно улучшает приверженность пациентов терапии и тем самым повышает эффективность фармакотерапии АГ. Большая длительность антигипертензивного действия обеспечивает поддержание АД в пределах целевых значений даже в том случае, если пациент забыл принять очередную таблетку строго через 1 сут.

Фармакологически активные компоненты препарата Трипликсам® взаимно нивелируют нежелательные эффекты друг друга. Известно, что периндоприл сохраняет калий, который выводится при использовании тиазидоподобных диуретиков. Комбинация АК с ИАПФ статистически достоверно на 61% снижает риск развития отеков по сравнению с комбинацией дигидропиридинового АК с БРА [12, 21].

# Современные исследования тройной комбинации

Исследования последних лет показали эффективность и преимущества ФК амлодипина, индапамида и периндоприла.

В исследовании PIANIST отмечается, что через 4 мес приема комбинации препаратов произошло снижение среднего офисного АД на 28 мм рт. ст. до цифр 132/80 мм рт. ст. На фоне приема тройной комбинации препаратов у пациентов с АГ легкой степени снижение среднего АД составило 18 мм рт. ст., а у пациентов с АГ тяжелой степени — 45 мм рт. ст. При этом большинство пациентов, взятых в это исследование, имели очень высокий ССР: у 36% была диагностирована ИБС, у 15% — заболевание периферических артерий и у 33% — сахарный диабет 2-го типа [22].

Целевые уровни АД через 4 мес тройной терапии отмечались у 72% пациентов, причем результаты лечения не зависели от предшествующей АГТ. Анализ предшествующего лечения показал, что целевые уровни АД были достигнуты у 91% пациентов, ранее получавших комбинацию ИАПФ и гидрохлоротиазида, и у 81% пациентов, ранее получавших комбинацию БРА и гидрохлоротиазида [22].

Исследование PAINT (2014 г.) с участием более 6 тыс. пациентов было посвящено изучению эффективности комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в форме с замедленным высвобождением у пациентов с АГ, не достигших контроля АД на фоне предшествующей АГТ.

Через 4 мес лечения среднее офисное АД у больных АГ снизилось на 26,7/12,9 мм рт. ст. Среднее 24-часовое САД снизилось с 138,7 до 125,5 мм рт. ст., а среднее 24-часовое диастолическое АД снизилось с 77,5 до 70,4 мм рт. ст. (p<0,0001 в обоих случаях). Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Нежелательные явления были редкими: в 0,6% отмечались отеки лодыжек и менее чем в 0,1% случаев – головная боль и приливы [14, 17].

В исследование ТРИУМФ были включены 1213 пациентов, которые не достигли на предшествующей терапии целевых цифр АД. Проводилась оценка эффективности тройной ФК периндоприла аргинина, индапамида и амлодипина [16]. Среди пациентов, вошедших в исследование, 50% принимали 2 препарата в свободной комбинации или фиксированной, при этом 1/2 из них принимали комбинацию ИАПФ + диуретик или ИАПФ + амлодипин. Через 2 мес фармакотерапии в группе, включавшей однократный прием в сутки тройной ФК, 94% пациентов достигли целевого уровня АД. Надо отметить, что эффективное достижение целевого уровня АД происходило не только при переходе с двойной на тройную комбинацию, но и при переходе со свободной комбинации препаратов на фиксированную (САД снизилось на 32,8 мм рт. ст., диастолическое АД - на 13,8 мм рт. ст.) [16].

# Заключение

Таким образом, применение ФК антигипертензивных средств соответствует современным клиническим рекомендациям по лечению АГ. Использование тройных ФК улучшает контроль АГ без увеличения числа побочных эффектов терапии, повышает приверженность лечению пациентов, снижает экономические затраты и может внести значитель-

ный вклад в усилия по борьбе с глобальной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. Применение тройной ФК периндоприла, амлодипина и индапамида (Трипликсам®) у большинства пациентов значительно упрощает достижение целевого АД, демонстрируя высокий уровень органопротекции при минимальном количестве нежелательных явлений.

#### Литература/References

- Доклад о состоянии здравоохранения в мире 2013 г. BO3, 2013. / Doklad o sostoianii zdravookhraneniia v mire 2013 q. VOZ, 2013. [in Russian]
- Болезни сердца и сосудов. Руководство. Под ред. А.Дж.Кэмма, Т.Ф.Люшера, П.В.Серриуса. Пер. с англ. Под ред. Е.В.Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. / Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo. Pod red. A.Dzh.Kemma, T.F.Liushera, P.V.Serriusa. Per. s angl. Pod red. E.V.Shliakhto. M.: GEOTAR-Media, 2011. [in Russian]
- Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45–50. / Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naia gipertoniia: rasprostranennost', osvedomlennost', priem antigipertenzivnykh preparatov i effektivnost' lecheniia sredi naseleniia Rossiiskoi Federatsii. Ros. kardiol. zhurn. 2006; 4: 45–50. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Национальные клинические рекомендации). Кардиол. вестн. 2015; 1: 5–30. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii (Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). Kardiol. vestn. 2015: 1: 5–30. [in Russian]
- Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Шкловский Б.Л. Гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца проблема врача и пациента. М.: Бином, 2015. / Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Shklovskii B.L. Gipertonicheskaia bolezn' i ishemicheskaia bolezn' serdtsa problema vracha i patsienta. M.: Binom, 2015. [in Russian]
- Артериальная гипертензия. Под. ред. В.Зидека. Пер. с нем. Под ред. Д.А.Аничкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Arterial'naia gipertenziia. Pod. red. V.Zideka. Per. s nem. pod red. D.A.Anichkova. М.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardio-logy/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension 2018; 71 (6): e13–e115.
- 8. The SPRINT Research Group. N Engl J Med 2015; 373: 2103–16.
- Williams B, Mancia G et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; in press.
- Глезер М.Г. Комбинированная терапия современная стратегия лечения пациентов с артериальной гипертонией. Рус. мед. журн. 2008; 11: 23–9. / Glezer M.G. Kombinirovannaia terapiia – sovremennaia strategiia lecheniia patsientov s arterial'noi gipertoniei. Rus. med. zhurn. 2008; 11: 23–9. [in Russian]
- Кисляк О.А. и др. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт. Кардиология. 2014; 6: 81–5. / Kisliak O.A. i dr. Ratsional'nyi podkhod k naznacheniiu kombinirovannoi terapii pri arterial'noi gipertenzii: sovremennye rekomendatsii i sobstvennyi opyt. Kardiologiia. 2014; 6: 81–5. Jin Russian]

- 12. Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. Curr Hypertens Rep 2015; 17:51.
- Мубаракшина О.А., Сомова М.Н. Современные подходы к использованию тройных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 39–42. DOI: 10.2644/2/2075-1753\_19.10.39-42/ Mubarakshina O.A., Somova M.N. Modern approaches to the use of triple-combination treatment of arterial hypertension. Consilium Medicum. 2017; 19 (10): 39–42. DOI: 10.2644/2/075-1753\_19.10.39-42 [in Russian]
- Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy
  of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. Clin Drug Investig 2014; 34: 701–8.
- Гиляревский С.Р. Роль трехкомпонентного комбинированного антигипертензивного препарата в усовершенствовании лечения артериальной гипертонии. Кардиология. 2017; 2: 62–7. / Giliarevskii S.R. Rol' trekhkomponentnogo kombinirovannogo antigipertenzivnogo preparata v usovershenstvovanii lecheniia arterial'noi gipertonii. Kardiologiia. 2017; 2: 62–7. [in Russian]
- Лутай М.И. Эффективность комбинированной терапии артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования ТРИУМФ. Укр. кардиол. журн. 2016; 4: 17–28. / Lutai M.I. Effektivnost' kombinirovannoi terapii arterial'noi gipertenzii v Ukraine: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniia TRIUMF. Ukr. kardiol. zhurn. 2016; 4: 17–28. [in Russian]
- De Cates AN, Farr MR, Wright N et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2014; 16 (4): CD009868.
- Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология. 2017; 2: 5–11. / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Lediaeva A.A. i dr. Optimizatsiia kontrolia arterial'nogo davleniia, organoprotektsii i metabolicheskikh narushenii s pomoshch'iu fiksirovannoi kombinatsii perindoprila i indapamida u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Kardiologiia. 2017; 2: 5–11. [in Russian]
- 19. Железных Е.А., Данилогорская Ю.А., Привалова Е.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры 
  сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиология. 2016; 3: 19–24. / Zheleznykh E.A., Danilogorskaia lu.A., Privalova E.V. i dr. Vliianie kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii indapamidom i perindoprilom na 
  morfofunktsional "nye parametry serdtsa, sosudov melkogo i srednego kalibra i kognitivnuiu funktsiiu u patsientov s gipertonicheskoi bolezn'iu. Kardiologiia. 2016; 3: 19–24. [in Russian]
- Kobalava Z, Troitskaya E, Ezhova N. Fixed-Drug Combination Amlodipine, Indapamide and Perindopril: New Horizons of Antihypertensive Therapy. Kardiologiia. 2017; 57 (4): 79–88.
- Makani H, Bangalore S, Romero J et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockade on Calcium Channel Blocker-Associated Peripheral Edema. Am J Med 2011; 124: 128–35.
- 22. Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. Am J Cardiovasc Drugs 2014; 14 (2): 137–45.

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: mubarakshina@mail.ru Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: somova\_marina@inbox.ru Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: bat13@mail.ru