

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ РАМИПРИЛА И АМЛДИПИНА В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В.И. Подзолов, А.И. Тарзиманова*

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

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с артериальной гипертонией (АГ) лечится эффективно. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему воздействия на патогенетические механизмы АГ. Комбинация ингибиторов АПФ и дигидропиридинового антагониста кальция является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения артериального давления (АД). Фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином представляет собой эффективный антигипертензивный препарат с хорошим профилем переносимости, которая позволяет не только эффективно контролировать АД, но и обеспечивает положительное кардио- и нефропротективное действие.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, рамиприл, амлодипин.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):327-332

The new fixed combination of amlodipine and ramipril in the treatment of hypertension

V.I. Podzolov, A.I. Tarzmanova*

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

Just a small part of hypertensive patients is treated effectively despite the wide variety of antihypertensive drugs. Combined antihypertensive therapy can solve the problem of influence on the various pathogenic mechanisms of hypertension. The combination of an ACE inhibitor and a dihydropyridine calcium channel blocker is one of the most efficient, since both groups of drugs act as vasodilators and have therapeutic synergy in blood pressure reduction. A fixed combination of ramipril with amlodipine is an effective antihypertensive drug with a good tolerability profile. It effectively provides both blood pressure control and positive cardioprotective and nephroprotective effect.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, ramipril, amlodipine.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):327-332

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

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта [1,2]. В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, который представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Эта концепция, впервые высказанная V. Dzau и E. Braunwald в 1991 г., на сегодня не только стала общепризнанной, но, по сути, представляет собой краеугольный камень, на котором зиждется наше понимание процессов развития важнейших ССЗ [3,4]. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений.

Информация об авторах:

Подзолов Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Тарзиманова Аида Ильгизовна – к.м.н., доцент той же кафедры

Несмотря на широкий выбор антигипертензивных препаратов, лишь небольшая часть пациентов с АГ лечится эффективно. Монотерапия АГ эффективна не более чем у половины пациентов даже с умеренным повышением артериального давления (АД) [5]. Комбинированная антигипертензивная терапия в наибольшей степени решает проблему воздействия на патогенетические механизмы АГ. Применение препаратов разных классов позволяет воздействовать на несколько звеньев патогенеза АГ – активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатаoadреналовой систем, нарушение функции эндотелия, и непосредственно влиять на состояние органов-мишней (почек, миокарда левого желудочка, сосудистую стенку). Более выраженный эффект комбинированной терапии имеет рациональное объяснение, когда комбинируемые препараты обладают различными механизмами действия.

Комбинированная терапия позволяет обеспечивать эффективный контроль АД на фоне хорошей переносимости без увеличения доз препаратов, либо варьированием дозировки и имеет следующие преимущества:

- усиление антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия лекарств на патогенетические механизмы развития АГ;
- уменьшение времени для достижения антигипертензивного эффекта;
- уменьшение частоты побочных эффектов. Это достигается за счет меньших доз препаратов в комбина-

ции; кроме того, большинство рациональных комбинаций обеспечивают взаимное нивелирование нежелательных эффектов;

- обеспечение наиболее эффективной защиты органов-мишеней и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений;

- увеличение частоты достижения целевых уровней АД.

Одним из недостатков свободных комбинаций при лечении АГ является усложнение режима и повышение стоимости лечения, так как пациент должен принимать как минимум два лекарственных препарата, кратность назначения которых может быть различной. Использование фиксированных комбинаций позволяет нивелировать эту проблему. Фиксированные комбинации снижают количество принимаемых таблеток и способствуют повышению приверженности пациентов к лечению. К несомненным достоинствам фиксированных комбинаций относятся: простота назначения и титрования доз; уменьшение частоты нежелательных явлений; снижение стоимости лечения, так как фиксированные комбинации всегда дешевле, чем соответствующие лекарственные препараты, назначенные по отдельности.

В настоящее время наиболее рациональными сочетаниями антигипертензивных препаратов считаются [1,2]:

- ингибитор АПФ (иПАФ)+диуретик;
- блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)+диуретик;
- иАПФ+антагонист кальция (АК);
- БРА+АК.

Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания иАПФ с дигидропиридиновым АК. В исследовании ACCOMPLISH изучалась эффективность применения фиксированных комбинаций иАПФ с АК (беназеприл+амлодипин) и иАПФ с диуретиком [беназеприл+гидрохлортиазид (ГХТ)] у 11 506 больных АГ, имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Основной конечной точкой являлась смерть от сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, реанимационные мероприятия после внезапной остановки сердца, и реваскуляризация коронарных артерий. Исследование было завершено досрочно после того, как средняя длительность периода наблюдения составила 36 мес. На этот момент было зарегистрировано 552 события, соответствовавших основной конечной точке, в группе комбинации беназеприла с амлодипином (9,6%), и 679 таких событий – в группе комбинации беназеприла с ГХТ (11,8%), что соответствует абсолютному снижению рис-

ка в первой группе на 2,2% и снижению общего риска на 19,6% ($p<0,001$). Результаты исследования ACCOMPLISH впервые доказали высокую эффективность в уменьшении риска сердечно-сосудистых событий при приеме фиксированной комбинации иАПФ с АК [6].

Комбинация иАПФ с дигидропиридиновым АК является одной из наиболее рациональных, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

Одной из новых фиксированных комбинаций иАПФ и дигидропиридинового АК является комбинация рамиприла и амлодипина, представленная на российском рынке препаратом Эгипрес (ЭГИС).

Рамиприл – наиболее изученный иАПФ, мировой лидер по выписке в своем фармакотерапевтическом классе, он имеет великолепную доказательную базу при АГ, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, диабетической и недиабетической нефропатии. Благодаря результатам исследования HOPE является единственным иАПФ с официально зарегистрированным во всех странах мира показанием снижения риска сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, инсульта, коронарной смерти) у всех больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Амлодипин сочетает в себе наиболее ценные клинические эффекты АК с минимальной вероятностью побочных эффектов, характерных для этой группы. Его высокая антигипертензивная активность не вызывает сомнения. Но при выборе амлодипина для лечения пациентов с АГ большее значение имеет его доказанная способность улучшать отдаленный прогноз. Это особенно важно при первичной и вторичной профилактике. Применение амлодипина достоверно снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с атеросклерозом даже при отсутствии у них АГ. Наиболее вероятное объяснение этих эффектов – вазопротективные свойства амлодипина, его способность уменьшать жесткость сосудистой стенки и замедлять прогрессирование атеросклероза.

Таким образом, фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина представляется обоснованной с доказательной точки зрения и клинически ценной, особенно для улучшения отдаленного прогноза у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Высокая антигипертензивная эффективность такой комбинации была продемонстрирована в исследовании ATAR (Assessment of Combination Therapy of Am-

lodipin/Ramipril) [7]. Целью исследования была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином в сравнении с монотерапией амлодипином.

В исследование было включено 222 пациента с мягкой и умеренной АГ. Через 18 нед лечения было обнаружено, что в группе комбинированной терапии снижение АД было более значимым, чем при назначении монотерапии. По данным суточного мониторирования АД (СМАД) снижение систолического АД (САД) в группе больных комбинированной терапии составило 20,7 мм.рт.ст, а в группе монотерапии – 15,8 мм.рт.ст.; снижение диастолического АД (ДАД) – 11,7 и 8,6 мм.рт.ст., соответственно. Нежелательные явления регистрировались достоверно реже при назначении комбинации рамиприла с амлодипином, чем при лечении амлодипином. Так, отеки нижних конечностей были обнаружены у 7,6% пациентов в группе комбинированной терапии, и у 18,7% больных в группе монотерапии. Авторы сделали вывод, что фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином достоверно более эффективно контролировала АД в течение всех суток, чем монотерапия амлодипином.

Антигипертензивная эффективность комбинированной терапии рамиприлом и амлодипином у пациентов с тяжелой АГ была изучена в работе Мартюшова С.И. и соавт. [8]. В открытое проспективное 12-недельное исследование были включены 100 пациентов с АГ 2 или 3 степени. Большинство пациентов, включенных в исследование, имели высокий риск сердечно-сосудистых событий. При назначении комбинированной терапии рамиприлом с амлодипином у 82% пациентов были достигнуты целевые значения АД. САД через 12 нед снизилось на 22,2%, а ДАД – на 18,5%. На фоне лечения 97% пациентов отметили улучшение самочувствия. Результаты исследования позволили рекомендовать комбинированную терапию рамиприла с амлодипином больным умеренной и тяжелой АГ в качестве стартовой медикаментозной терапии [8].

Изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином (препарат Egiramlon® – брендовое название Эгипреса в странах ЕС) было посвящено открытое проспективное многоцентровое исследование RAMONA, в котором принимали участие 9169 пациентов с мягкой и умеренной АГ, у которых в процессе ранее проводимой антигипертензивной терапии в течение почти 10 лет не были достигнуты целевые уровни АД [9]. Комбинация рамиприла с амлодипином назначалась в дозировках: 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг. Первичной конечной точкой стала оценка антигипертензивной эффективности фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином через 4 мес лечения. Вторичной конечной точкой – влия-



Рисунок 1. Исследование RAMONA: динамика показателей САД и ДАД через 4 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином [9]

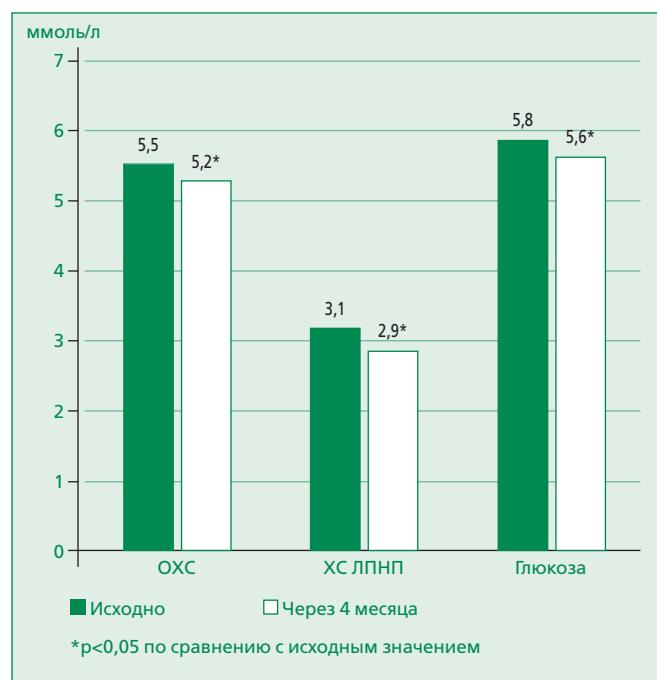


Рисунок 2. Исследование RAMONA: динамика биохимических показателей плазмы крови через 4 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином [9]

ние фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином на метаболические показатели и приверженность лечению.

Через 4 мес лечения наблюдалось значимое снижение САД ($p<0,05$ для обоих; рис. 1), а также значимое уменьшение общего холестерина (ОХС) плазмы крови, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и глюкозы крови натощак ($p<0,05$ для всех; рис. 2).

Комбинация рамиприла с амлодипином хорошо переносилась пациентами, тяжелых побочных эффектов при приеме препарата зарегистрировано не было [9].

Терапия различными дозами фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином подтвердила высокую антигипертензивную эффективность препарата, хорошо переносилась и оказывала положительное влияние на углеводный и липидный обмен.

Важным аспектом органопротективного действия комбинации иАПФ с АК является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Изучение показателей жесткости сосудистой стенки при лечении пациентов с АГ фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином проводилось в работе Катовой Ц. и соавт. [10]. В исследование включено 48 пациентов с АГ 1, 2 или 3 степени. Измерение жесткости сосудистой стенки выполнялось до назначения препарата и через 1 мес лечения. У всех пациентов через 1 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином наблюдалось снижение САД со 164 ± 19 мм рт.ст. до 135 ± 12 мм рт.ст и ДАД с 106 ± 12 мм рт.ст до 86 ± 7 мм рт.ст. Скорость пульсовой волны уменьшилась с 7,6 до 6,4 м/сек ($p<0,001$). Авторы сделали вывод, что при лечении препаратом фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином у пациентов с АГ уже через 1 мес наблюдается значимое снижение жесткости сосудистой стенки, что свидетельствует об улучшении эластичности сосудов [10].

Артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД) являются основными причинами развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП), поэтому важен адекватный контроль АД, который позволяет замедлить ее развитие. Гиперактивация РААС приводит к поражению почечной ткани и способствует постепенному развитию гломерулосклероза, что существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля АД. Тесную взаимосвязь патологии почек с сердечно-сосудистыми осложнениями доказывает тот факт, что главной причиной смерти нефрологических пациентов является не ХБП, а сердечно-сосудистые осложнения. Поэтому раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование почечной дисфункции, замедляет ее прогрессирование и даже способствует обратному развитию нефропатии.

Особое значение нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов имеет на ранних стадиях, при наличии микроальбуминурии (МАУ) и/или небольшого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда можно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и повернуть ее развитие вспять. Для этого необходимо добиваться жесткого контроля АД <140/90 мм рт. ст. и уменьшения протеинурии или МАУ до величин, близких к нормальным.

При наличии протеинурии или МАУ препаратами выбора являются иАПФ или БРА с внепочечным путем элиминации [2].

При анализе подгруппы пациентов с АГ и ХБП в ходе проспективного многоцентрового исследования RAMONA, было показано, что назначение фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином приводило к достижению целевых значений АД у 52,1% больных. Через 4 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином наблюдалось значимое увеличение расчетной СКФ ($p<0,05$; рис. 3), уменьшение показателей глюкозы крови натощак с $6,11\pm1,71$ ммоль/л до $5,93\pm1,34$ ммоль/л ($p<0,05$).

В последнее время накапливается все больше данных о роли мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимой с другими метаболическими факторами риска. Доказано, что уровень мочевой кислоты взаимосвязан с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью. В подисследовании RAMONA было показано, что через 4 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином отмечалось значимое уменьшение сывороточного уровня мочевой кислоты ($p<0,0001$; рис. 4) [9].

Результаты подисследования RAMONA позволяют сделать вывод, что применение фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином обладает значительным нефропротективным потенциалом, и рекомендовать этот препарат для лечения больных АГ с ХБП.

Ингибиторы АПФ и АК относятся к метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам. В подгруппе больных с СД в исследовании RAMONA при назначении фиксированной комбинации рамиприла с ам-

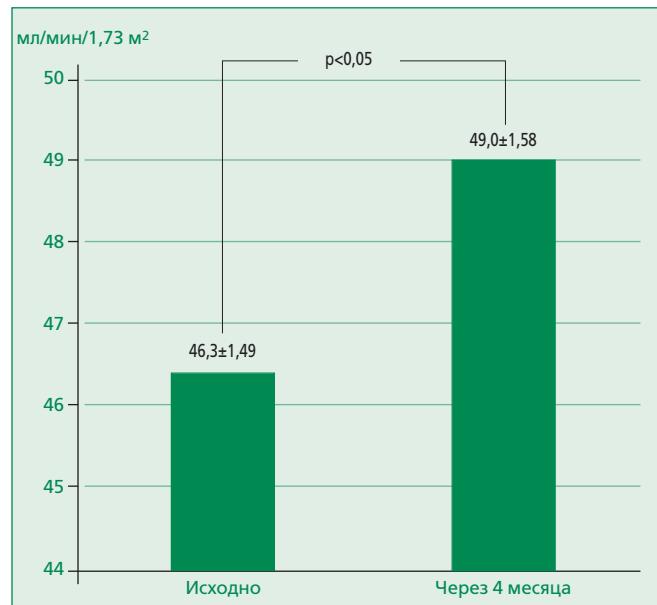


Рисунок 3. Исследование RAMONA: изменение скорости клубочковой фильтрации через 4 мес лечения фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином [9]

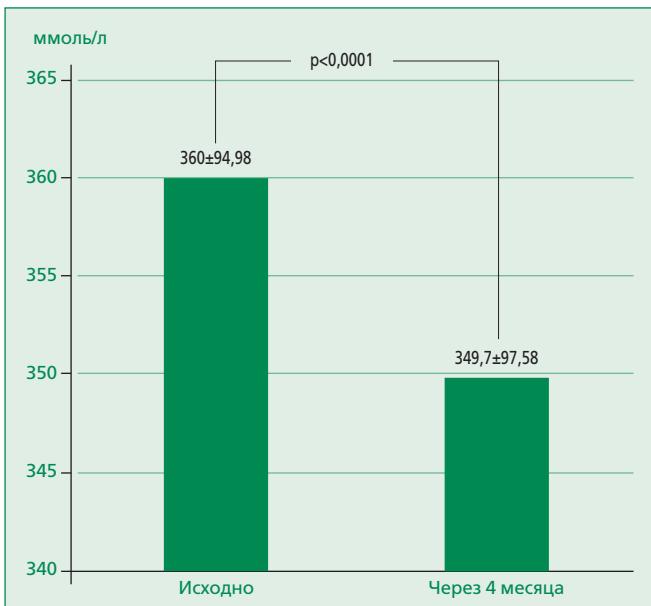


Рисунок 4. Исследование RAMONA: изменение уровня мочевой кислоты в плазме крови при лечении фиксированной комбинацией рамиприла с амлодипином [9]

лодипином наблюдалось достижение целевых значений АД у 69,8% пациентов [9, 11]. САД у пациентов с СД при лечении данной комбинацией снизилось с $157,5 \pm 9,55$ мм рт.ст. до $130,9 \pm 7,35$ мм рт.ст., ДАД с $91,3 \pm 7,58$ мм рт.ст. до $79,6 \pm 5,81$ мм рт.ст. Через 4 мес лечения обнаружено значимое уменьшение значений глюкозы натощак с $7,2 \pm 1,88$ ммоль/л до $6,7 \pm 1,38$ ммоль/л ($p < 0,0001$), при этом уровень гликированного гемоглобина снизился на 4,6% ($p < 0,0001$) [9, 11]. Пациенты с СД хорошо переносили различные фиксированные дозы комбинации рамиприла с амлодипином, поскольку никаких нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не возникало. Результаты анализа подисследования RAMONA позволяют сделать вывод, что фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином является эффективным антигипертензивным препаратом, который может применяться для лечения пациентов с метаболическим синдромом и СД.

Лечение АГ у пациентов с ожирением вызывает большие трудности в клинической практике. В исследовании Bramlage P. и соавт. было показано, что пациенты с морбидным ожирением используют трехкомпонентную схему лечения АГ в 3,2 раза чаще, чем пациенты с нормальной массой тела [12].

В Польше было проведено масштабное исследование ($n=24240$), целью которого была оценка эффективности, переносимости и удовлетворенности лечением АГ фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в зависимости от массы тела пациентов [13]. Всех пациентов разделили на три группы: с нормальным весом, избыточным весом и ожирением. Практикующие врачи ($n=1600$) по всей стране включали в исследо-

вание пациентов, которые получали свободную комбинацию рамиприла и амлодипина, и в последнее время (не менее 14 дней) были переведены на фиксированную комбинацию этих же препаратов в тех же дозах (препарат Egiramlon® – брендовое название Эги-преса в странах ЕС). При включении и повторном визите (в среднем через 38 ± 18 дней) проводили опрос пациентов, измеряли АД, фиксировали антропометрические показатели и нежелательные явления проводимой терапии.

При повторном обследовании среднее АД составило $131,3 \pm 8,8$ и $80,3 \pm 6,2$ мм рт. ст. Количество пациентов, у которых были достигнуты целевые уровни АД, увеличилось до 76,5%, при этом у больных с ожирением и избыточным весом этот показатель по-прежнему значимо отличался от такового у больных с нормальным весом: 71,0%, 77,7% и 83,6%, соответственно ($p < 0,001$).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 86 больных (0,35%), их развитие не было связано с массой тела. Переносимость фиксированной комбинации была «хорошей» и «очень хорошей» по предложенной авторами шкале, у больных с нормальным весом, избыточным весом и ожирением – 98,8%, 97,6% и 96,4%, соответственно.

Результаты данного исследования позволяют сделать вывод, что эффективность терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в исследуемой группе была высокой, но немного ниже у пациентов с избыточным весом и ожирением. Фиксированная комбинация хорошо переносится, и значительное количество пациентов удовлетворены терапией независимо от массы тела. Низкая частота нежелательных явлений и преимущество от использования одной таблетки вместо нескольких таблеток улучшают соблюдение режима лечения и эффективность терапии. Авторы исследования [13] высказывают мнение, что фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина особенно показана больным АГ с ожирением.

Применение комбинации иАПФ и АК позволяет снизить частоту побочных действий препаратов. Как известно, отечность голеней является наиболее частым дозозависимым побочным эффектом применения АК дигидропиридиновой группы. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и усилию экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые АК обладают собственным натрийуретическим действием. Ингибиторы АПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в ка-

пиллярах, препятствуя развитию отеков голеней, что увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином представляет собой эффективный антигипертензивный препарат с хорошим профилем переносимости. Назначение препарата Эги-прес пациентам с АГ позволяет не только эффективно

контролировать АД, но и обеспечивает положительное кардио- и нефропротективное действие, что позволяет рекомендовать его применение для лечения широкого круга больных.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Guidelines for management of atrial fibrillation. The task force for the management of Atrial Fibrillation of European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;31 (19): 2369-439.
2. The diagnosis and treatment of hypertension. Russian guidelines (4th revision). Sistemnye Gipertenziy 2010; (3): 3-25. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 3-25).
3. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. Am Heart J 1991;121(4 Pt 1):1244-63.
4. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006;114(25):2850-70.
5. Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, et al. Hypertension and adherence to therapy. Physician 2009; 12: 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е. и др. Артериальная гипертензия и приверженность к терапии. Врач 2009; 12: 39-42).
6. Jamerson K, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417-28.
7. Miranda RD, Mion D Jr, Rocha JC, et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin Ther 2008;30(9):1618-28.
8. Martyushov SI, Bubentsova OS, Palashevskaya LA. The clinical efficacy of the starting combination therapy with an ACE inhibitor and a calcium antagonist in patients with arterial hypertension of 2-3 degrees. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya 2008; 17 (3): 64-7. Russian (Мартюшов С.И., Бубенцова О.С., Палащевская Л.А. Клиническая эффективность стартовой комбинированной терапии ингибитором АПФ и антагонистом кальция у больных артериальной гипертонией 2-3 степени. Клиническая Фармакология и Терапия 2008, 17(3): 64-7).
9. Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vényomásokkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). Hypertonia és Nephrologia 2013; 17(2): 49-96.
10. Кътева Ц, Симова Я., Костова В. Egiramlon в лечението на артериална хипертония. КардиоД 2013; (3): 1-3.
11. Ostroumov OA, Dudayev VA, AA Zykov The modern view on the treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus: a priority combination of ACE inhibitor and a calcium antagonist. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya 2014; (6): 4-7. Russian (Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Зыкова А.А. Современный взгляд на лечение артериальной гипертонии у пациентов с сахарным диабетом: приоритет комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Эндокринология 2014; (6): 4-7).
12. Bramlage P, Pittrow D, Witchen HU, Kirch W, Boehler S, Lehner H, et al. Hypertension in overweight and obese primary care patients is highly prevalent and poorly controlled. Am J Hypertens 2004;17(10):904-10.
13. Olszanecka-Glinianowicz M., Smertka M., Almgren-Rachtan A., Chudek J. Ramipril/amlodipine single pill – Effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status. Pharmacological Reports 66 (2014) 1043-9.

Поступила: 26.05.2015

Принята в печать: 04.06.2015