

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА И ТЕРАПЕВТА

Заключение Совета экспертов

Совет экспертов: Г.П. Арутюнов¹, С.В. Недогода², С.Р. Гиляревский^{3*}, Е.И. Баранова^{4,5}, О.М. Драпкина⁶, А.О. Конради⁴, И.И. Шапошник⁶, Л.И. Гапон⁷, Г.А. Чумакова⁸, В.В. Кашталап¹⁰, С.К. Зубков¹¹, А.Г. Овсянников¹², А.В. Куприянова¹³, Т.В. Петричко¹⁴, К.В. Овсянников¹⁵, Н.В. Изможерова¹⁶, Д.С. Рюаткин¹⁷

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

³ Российская медицинская академия постдипломного образования
125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

⁴ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

⁶ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

⁸ Тюменский кардиологический центр
625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

⁹ Алтайский государственный медицинский университет
656038, Барнаул, просп. Ленина, 40

¹⁰ Кемеровская государственная медицинская академия
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

¹¹ Смоленская государственная медицинская академия
214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

¹² Курский государственный медицинский университет
305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3

¹³ Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования
664079, Иркутск, микрорайон Юбилейный, 100

¹⁴ Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения
680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9

¹⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

¹⁶ Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

¹⁷ Новосибирский государственный медицинский университет
630075, Новосибирск, улица Залесского, 4

Представлено заключение Совета экспертов «Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии: влияние повышенной частоты сердечных сокращений и сопутствующих заболеваний на выбор антигипертензивной терапии в практике кардиолога и терапевта». Рассматриваются актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ), роль частоты сердечных сокращений при АГ и пути воздействия на нее. Отдельно рассматриваются возможности терапии пациентов с АГ фиксированной комбинацией трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения. Представлены данные по клинической эффективности и органопротекции фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, частота сердечных сокращений, фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения.

Рациональная фармакотерапия кардиологии 2015;11(1):63–67

Challenging problems of hypertension management: the effect of increased heart rate and comorbidities on the choice of antihypertensive therapy in practice of cardiologist and therapist

The Conclusion of the Expert Council

Expert Council: G.P. Arutyunov¹, S.V. Nedogoda², S.R. Gilyarevskiy^{3*}, E.I. Baranova^{4,5}, O.M. Drapkina⁶, A.O. Konradi⁴, I.I. Shaposhnik⁶, L.I. Gapon⁷, G.A. Chumakova⁸, V.V. Kashtalap¹⁰, S.K. Zubkov¹¹, A.G. Ovsyannikov¹², A.V. Kupriyanova¹³, T.V. Petrichko¹⁴, K.V. Ovsyannikov¹⁵, N.V. Izmozherova¹⁶, D.S. Ruyatkin¹⁷

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

²Volgograd State Medical University. Pavshih Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

⁴Federal North-West Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St.-Petersburg, 197341 Russia

⁵Saint Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov. Lva Tolstogo ul. 6-8, St.-Petersburg, 197022 Russia

⁶M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

⁷South Ural State Medical University. Vorovskogo ul. 64, Chelyabinsk, 454092 Russia

⁸Tyumen Cardiology Center. 625026, Melnikaite ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

⁹Altai State Medical University. Lenina prosp. 40, Barnaul, 656038 Russia

¹⁰Kemerovo State Medical Academy. Voroshilova ul. 22A, Kemerovo, 650056 Russia

¹¹Smolensk State Medical Academy. Krupskoj ul. 28, Smolensk, 214019 Russia

¹²Kursk State Medical University. Karl Marx ul. 3, Kursk 305041 Russia

¹³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education. Mikroraion Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

¹⁴Postgraduate Institute for Public Health Workers. Krasnodarskaya ul. 9, Khabarovsk, 680009, Russia

¹⁵Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

¹⁶Ural State Medical University. Repina ul. 3, Ekaterinburg, 620028 Russia

¹⁷Novosibirsk State Medical University. Zaleskogo ul. 4, Novosibirsk, 630075 Russia

The conclusion of the Expert Council "Challenging problems of hypertension management: the effect of increased heart rate and comorbidities on the choice of antihypertensive therapy in practice of cardiologist and therapist" is presented. Topical issues of hypertensive patient's treatment, the role of heart rate in hypertension and ways to influence it are considered. The possibility of treatment of hypertensive patients with trandolapril/verapamil SR fixed combination is analyzed separately. The data on the clinical efficacy and protective effects of trandolapril/verapamil SR fixed combination are presented.

Key words: arterial hypertension, heart rate, trandolapril/verapamil SR fixed combination.

Ration PharmacotherCardiol 2015;11(1):63–67

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sgilarevsky@gmail.com

Артериальная гипертензия. Актуальность и реалии наших дней

В течение последних десятилетий артериальная гипертония (АГ) остается одной из важных медицинских и общественных проблем. Около 40% взрослого населения Российской Федерации (РФ) имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. АГ представляет собой важный фактор риска развития многих осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и сердечной недостаточности, которыми во многом определяется высокая смертность от осложнений ССЗ в разных странах мира, включая РФ [2, 3]. В РФ сохраняется тенденция к увеличению числа больных с АГ [4]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями АГ определяется как более или менее стойкое повышение систолического АД до 140 или более и/или диастолического АД до 90 мм рт.ст. и более [1, 6]. Одной из проблем лечения АГ, в том числе и в нашей стране, остается низкая частота достижения целевого уровня АД. Так, по данным исследования, выполненного в рамках целевой федеральной программы, около 85% больных с АГ осведомлены о своем заболевании, однако, лишь 27% больных эффективно лечатся, и только у 23% достигается целевой уровень АД [5].

Более чем у 70% больных с АГ для достижения целевых уровней АД требуется назначение двух антигипертензивных препаратов и более, что подтверждается результатами многих эпидемиологических и экспериментальных исследований [10]. Результаты анализа данных, полученных в ходе выполнения российских регистров, свидетельствовали о невысокой частоте применения комбинированной антигипертензивной терапии. Причем во многих случаях использования такой терапии больные принимали 2 или 3 препарата, что снижало степень соблюдения предписанного режима терапии. В настоящее время считается очевидной обоснованность применения комбинированных антигипертензивных препаратов, содержащих постоянные дозы нескольких антигипертензивных компонентов. Такой подход считается наиболее эффективным как для достижения целевых уровней АД, так и оптимальной защиты органов-мишеней [6, 7].

Другой немаловажной проблемой в терапии больных с АГ считается недостаточное внимание врачей к защите органов-мишеней и улучшению прогноза. Результаты опроса врачей, выполненного в ходе выполнения регистров [8], свидетельствуют о том, что врачи при назначении длительной антигипертензивной терапии в первую очередь обращают внимание на до-

стижение целевых уровней АД и в меньшей степени – на профилактику повреждения органов-мишеней.

Частота сердечных сокращений при артериальной гипертензии. Уровень имеет значение

Известно, что у многих больных с АГ имеется повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), что приводит к развитию определенных симптомов, ухудшающих качество жизни, а у больных с сопутствующей ИБС обуславливает утяжеление клинических проявлений стенокардии [9, 11]. Обычно у больных с тахикардией применяют β -адреноблокаторы. Однако в последнее время появились данные о том, что прием β -адреноблокаторов статистически значимо менее эффективен для снижения риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых и сосудисто-мозговых заболеваний по сравнению с применением антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам, в первую очередь, антагонистов кальция [12-14].

6 декабря 2014 г. в Москве состоялось заседание Совета экспертов «Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии. Значение ЧСС и сопутствующих заболеваний. Роль терапевта и кардиолога в лечении артериальной гипертензии».

Заседание проводилось под председательством вице-президента РНМОТ профессора Г.П. Арутюнова. Основные задачи совета экспертов включали обсуждение актуальности коррекции повышенной ЧСС у больных с АГ, определение роли врача общей практики в лечении больного с АГ, оценку доказательной базы сочетанного применения трандолаприла и верапамила, а также особенностей использования этих препаратов в виде комбинированного препарата, содержащего их постоянные дозы, при лечении больных с АГ. Кроме того, члены экспертного совета предполагали выделить группы больных с АГ, характеристики которых позволяют считать сочетанное применение трандолаприла и верапамила в качестве тактики лечения первого ряда. В ходе заседания обсуждались также проблемы, связанные с повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы у многих больных с АГ, и подходы к ее коррекции.

Фиксированная комбинация трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения расширяет возможности терапии пациентов с артериальной гипертензией

Фиксированную комбинацию трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения можно считать единственным комбинированным антигипертензивным препаратом, который не включает β -адреноблокатор, но позволяет эффективно снижать не толь-

ко АД, но и ЧСС. Это расширяет возможности одно-временного влияния на АД, ЧСС и органы-мишени. В настоящее время только один комбинированный антигипертензивный препарат содержит недигидропиридиновый антагонист кальция верапамил в форме препарата с замедленным высвобождением действующего вещества (ЗВДВ) и ингибитор ангиотензинпревращающего (АПФ) трандолаприл (препарат Тарка®, компании Эбботт Лэбораториз). Применение данной фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила за счет эффектов обоих компонентов обуславливает достаточное антигипертензивное действие, длительное 24-часовое влияние на уровень АД, а также снижение ЧСС. Кроме того, имеются данные, подтверждающие положительное влияние сочетанного приема верапамила и трандолаприла на состояние органов-мишеней и прогноз у больных с АГ [15].

Эксперты обобщили имеющуюся на сегодняшний день доказательную информацию, в первую очередь, результаты рандомизированных клинических исследований, а также учли современные клинические рекомендации по тактике лечения больных с АГ. В ходе дискуссии эксперты пришли к согласованному мнению о том, что в настоящее время в целом в мире не существует единой точки зрения о целевой ЧСС у больных с АГ. В то же время имеются результаты многих наблюдательных исследований, которые свидетельствуют о наличии связи между повышенной ЧСС и риском развития тяжелых осложнений ССЗ у больных с АГ. В реальной клинической практике для больных с АГ приемлемым считается ЧСС в диапазоне от 60 до 70 уд/мин. Следует отметить, что у больных со сниженной фракцией выброса левого желудочка и клиническими проявлениями сердечной недостаточности целевая ЧСС при синусовом ритме хотя и соответствует в целом такому диапазону, но, скорее, должна приближаться к нижней границе такого диапазона.

Несмотря на частое использование β -адреноблокаторов у больных с АГ и синусовой тахикардией, накопленные в последнее время данные позволяют предположить, что в таких случаях представляется в большей степени обоснованным применение недигидропиридинового антагониста кальция верапамила в форме ЗВДВ, и в особенности в сочетании с ингибитором АПФ трандолаприлом, причем, не только у больных, имеющих противопоказания к назначению β -адреноблокаторов. Эксперты еще раз обратили внимание на опасность сочетанного приема верапамила с блокатором I_f -каналов ивабрадином в связи с высоким риском развития выраженной брадикардии. Такое мнение основано на результатах недавно завершившегося исследования SIGNIFY [16].

Очевидно, что врачи первичного звена здравоохранения, в первую очередь терапевты, врачи общей

практики, а не кардиологи определяют тактику антигипертензивной терапии в реальной клинической практике. Появление фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила с их разными постоянными дозами облегчает подбор требуемой больному дозы с учетом его индивидуальных особенностей. Теперь в РФ доступен данный комбинированный препарат с двумя разными дозами его компонентов – желатиновые капсулы пролонгированного действия, содержащие 2 мг трандолаприла и 180 мг верапамила [17], и таблетки с модифицированным высвобождением действующего вещества, которые покрыты пленочной оболочкой и содержат 4 мг трандолаприла и 240 мг верапамила [18, 19]. Наличие таких вариантов препарата позволит врачу изменять дозу препарата как в случае необходимости увеличения доз, так и снижения их.

Доказанная клиническая эффективность и органопротекция фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила замедленного высвобождения

Защитное влияние на почки, сердце и сосуды подтверждено результатами клинических исследований по оценке эффективности как верапамила, так и трандолаприла, т.е., каждого из компонентов фиксированной комбинации. В частности, было отмечено существенное защитное влияние на почки сочетанного применения недигидропиридинового антагониста кальция верапамила и ингибитора АПФ трандолаприла у больных с АГ, в том числе и при сопутствующем сахарным диабетом (СД). В ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования BENEDICT, включавшего более 1200 больных с АГ и СД, сочетанный прием верапамила с ЗВДВ и трандолаприла приводил к замедлению развития микроальбуминурии на 61% ($p < 0,01$) [20]. Следует отметить, что результаты анализа в подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали о более выраженном защитном влиянии на почки верапамила по сравнению с дигидропиридиновым антагонистом кальция у больных с АГ, что проявлялось в более выраженном уменьшении протеинурии [21]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о защитном влиянии сочетанного приема верапамила и трандолаприла на сердце и сосуды. Положительное влияние приема трандолаприла и верапамила на прогноз было подтверждено в ходе выполнения крупных рандомизированных клинических исследований. Так, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TRACE, включавшего более 1700 больных с подтвержденной систолической дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда, свидетельствовали о том, что прием трандолаприла приводил к статистически

значимому снижению общей смертности на 22% [отношение рисков (ОР)=0,78 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,67 до 0,91; $p=0,001$] и смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний на 25% (ОР=0,75; 95% ДИ 0,63-0,89; $p=0,001$) [22]. В ходе выполнения крупного рандомизированного открытого исследования INVEST с использованием слепого метода при оценке частоты развития неблагоприятных исходов сравнивали тактику лечения, основанную на приеме верапамила, и тактику лечения, основанную на применении атенолола более чем у 22000 больных с АГ и ИБС [23]. Прием верапамила ЗВДВ оказался не менее эффективен по сравнению с приемом β -адреноблокатора по влиянию на смертность, частоту развития осложнений ССЗ и уровень АД. Однако тактика, основанная на приеме верапамила ЗВДВ, по сравнению с тактикой, основанной на приеме атенолола, сопровождалась статистически значимо меньшей частотой развития нежелательных явлений, в частности, снижением на 15% частоты развития СД ($p < 0,01$) [24].

Учитывая убедительную доказательную базу, а также данные о хорошей переносимости и безопасности сочетанного приема верапамила и трандолаприла, члены экспертного совета, выделили группы больных с определенными характеристиками, у которых применение данной фиксированной комбинации представляется в наибольшей степени обоснованным. К таким больным члены совета отнесли больных с АГ и ЧСС более 70 уд/мин в отсутствие у них явных клинических проявлений сердечной недостаточности и/или сниженной фракции выброса левого желудочка. У таких больных нередко могут быть сопутствующие заболевания, включая ИБС и фибрилляцию предсердий. Кроме того, у больных с СД как при наличии нарушения функции почек, так и в ее отсутствие, а также с хроническими обструктивными болезнями легких и у больных, которые имеют противопоказания к применению β -адреноблокаторов, использование фиксированной комбинации трандолаприла и верапамила в качестве антигипертензивного средства может быть полезным.

Заключение

По мнению членов экспертного совета ЧСС в диапазоне от 60 до 70 уд/мин может считаться приемлемой для больных с АГ, наблюдающихся в условиях реальной клинической практики. Члены совета экспертов рассмотрели возможность применения фиксированной комбинации, содержащей постоянные дозы верапамила ЗВДВ и трандолаприла, в качестве одного из антигипертензивных препаратов первого ряда, учитывая научные данные о безопасности и эффективности сочетанного их приема, а также достаточное его гипотен-

живное действие и способность оказывать положительное влияние на органы-мишени. Таким образом, учитывая доступность двух форм фиксированной комбинации трандолаприла/верапамила, содержащего разные дозы компонентов (2/180 мг и 4/240 мг, соответственно), у врачей появилась возможность подбора оптимальной эффективной дозы препарата в зависимости от индивидуальных особенностей больного. Это позволит облегчить подбор эффективной и безопасной дозы препарата, а также расширит возможности достижения целевых уровней АД и ЧСС у большинства больных с АГ. Дополнительно следует отметить обоснованность применения фиксированной комбинации

трандолаприла/верапамила у больных с АГ и ЧСС в покое >70 уд/мин. Члены совета экспертов считают, что назначение фиксированной комбинации, содержащей постоянные дозы верапамила и трандолаприла, находится в компетенции не только кардиологов, но и терапевтов.

Конфликт интересов. Авторы статьи являлись членами Совета экспертов по теме «Сложные вопросы лечения артериальной гипертензии. Значение ЧСС и коморбидных состояний. Роль терапевта и кардиолога». Заседание Совета экспертов было проведено при поддержке компании Эбботт Лэбораториз.

Литература

1. Diagnosis and treatment of hypertension. Russian recommendations (fourth revision). Russian Medical Society of hypertension. Russian Scientific Society of Cardiology. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: 5-26. Russian (Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. *Системные Гипертензии* 2010;3:5-26).
2. Kotchen TA. Hypertensive vascular disorders. In: Longo DL., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., Jameson JL., Loscalzo J., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 2. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2012: 2042-59.
3. Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. National Institute for Clinical Health and Excellence. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG127/NICEGuidance/pdf/English>. Accessed by 13.12.2014.
4. The incidence of the entire population of Russia in 2012. Statistical materials. Available on <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>. Accessed by 12.12.2014. Russian (Заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Доступно на <http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47>. Дата доступа 12.12.2014).
5. Shalnova S, Kukushkin S, Manoshkina E, Timofeeva G. Hypertension and commitment therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Г. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12:39-42).
6. Mancia G, Fagard R, Nerkiewicz K, et al. 2013 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* 2013; 31:1281-357.
7. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010;28(7):1584-90.
8. Zagrebel'nyi AV, Martsevich SY, Lukyanov MM, et al. Evaluation of the quality of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension without concomitant cardio-vascular disease, in the framework of outpatient-polyclinic register REKVAZA. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 378-83. Russian (Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Оценка качества назначения антигипертензивных препаратов больным артериальной гипертензией, не имеющих сочетанной сердечно-сосудистой патологии, в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(4):378-83).
9. Gillman MW., Kannel WB., Belanger A., D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125(4):1148-54.
10. Chobanian AV., Bakris GL., Black HR. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (2003). *The JNC 7 report. Hypertension* 2003; 42 (6): 1206 - 52.
11. Farinano E. An Italian study on heart rate in hypertensives. *Ann Ital Med Int* 1994;9 Suppl:275-285.
12. Wiyongse C.S., Opie L.H. β -Blockers as initial therapy for hypertension. *JAMA* 2013;310:1851-2.
13. Lindholm LH., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
14. James PA., Oparil S., Carter BL., et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311(5):507-20.
15. Zou Z., Xu F.-Y., Wang L., et al. Antihypertensive and renoprotective effects of trandolapril/verapamil combination: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Human Hypertension* 2011; 25: 203-10.
16. Fox K., Ford I., Steg PG., et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(12):1091-9.
17. Instructions for use of the drug for medical use Tarka® 2/180 mg of 15/07/2014. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/ScanVavilova/Vneseno_v_Grls/430931/IP/nina064.jpg. Accessed by 17/02/2015. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тарка® 2/180 мг от 15.07.2014. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/ScanVavilova/Vneseno_v_Grls/430931/IP/nina064.jpg. Проверено 17.02.2015).
18. Instructions for use of the drug for medical use Tarka® 4/240 mg of 15/07/2014. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/ScanVavilova/Vneseno_v_Grls/430931/IP/nina064.jpg. Accessed by 17/02/2015. Russian (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тарка® 4/240 мг от 31.03.2014. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/ScanVavilova/Vneseno_v_Grls/430931/IP/nina064.jpg. Проверено 17.02.2015).
19. Certificate of registration of the drug Tarka 4/240 mg number LP-001791 - 31/03/14 Health Ministry. Available at: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=138099&isOld=0&t=. Accessed by 17/02/2015. Russian (Периодическое удостоверение лекарственного препарата Тарка 4/240 мг № ЛП-001791 – 31.03.14 МЗ РФ. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=138099&isOld=0&t=. Проверено 17.02.2015).
20. Ruggenenti P., Fassi A., Parvanova Ilieva A., et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19):1941-51.
21. Bakris GL., Weir MR., Secic M., et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65 (6): 1991-2002.
22. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE et al. for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333(25):1670-6.
23. Pepine CJ., Handberg-Thurmond E., Marks R., et al. for the INVEST investigators. Rationale and Design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An Internet-based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(5):1228-37.
24. Cooper-DeHoff R. Cohen JD, Bakris GL, et al. for INVEST Investigators. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol* 2006; 98:890-4.

Поступила: 09.02.2015
Принята в печать: 10.02.2015