

© Крутиков Е. С., Чистякова С. И., Горбатюк В. В., 2013

УДК: 616.12-008.331-08:615.03

**КРУТИКОВ Е. С., ЧИСТЯКОВА С. И., ГОРБАТЮК В. В.**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАДЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ КОМБИНАЦИЯМИ АЛИСКИРЕН С АМЛОДИПИНОМ И РАМИПРИЛ С АМЛОДИПИНОМ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*E. KRUTIKOV, S. CHISTYAKOVA, V. GORBATUK*

**COMPARATIVE EFFICACY OF BLOCKADE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM WITH COMBINATIONS OF ALISKIREN AND AMLODIPINE, RAMIPRIL AND AMLODIPINE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

ГУ «Крымский государственный университет имени С.И.Георгиевского»,  
КРУ «КТМО Университетская клиника», г. Симферополь.  
*State Institution «Crimean State medical University name after S.I. Georgievskiy»,  
Crimean Republic Institution «Territorial medical association «University Hospital» Simferopol*

**Ключевые слова:** *гипертоническая болезнь, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, лечение.*

**Key words:** *hypertension, rennin-angiotensin-aldosteron system, treatment.*

**Резюме.** *Гипертоническая болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Важным компонентом рациональной антигипертензивной терапии являются лекарственные препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.*

*Цель исследования состояла в оценке эффективности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы комбинациями алискирен с амлодипином и рамиприл с амлодипином у больных с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела.*

*Материалы и методы исследования. Обследовано 50 больных с ГБ II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. Пациенты были рандомизированы в две группы в зависимости от получаемой терапии. Первую группу (25 человек) составили пациенты, получающие комбинированное лечение, включающие комбинацию рамиприл и амлодипин, вторую группу (25 человек) составили пациенты, получающие комбинацию алискирена с амлодипином. Группу контроля составили 25 практически здоровых человек. К 12-ой неделе исследования по данным СМАД среднеедневное САД в I группе составило 146 (145; 150) мм.рт.ст. и 131 (130; 137) мм.рт.ст во II группе соответственно, среднеедневное ДАД равнялось 94 (91; 96) мм.рт.ст в I группе и 81 (80; 82) мм.рт.ст во II группе. К 12-ой неделе лечения уровень ренина плазмы в I группе равнялся 73 (50; 78) и 15 (14; 27) во II группе соответственно, уровень ангиотензина-I в I группе пациентов составил 6 (4; 7) и 1,4 (1,1; 1,9) во II группе, уровень альдостерона в I группе равнялся 134 (132; 145) и 130 (123; 132) во II группе соответственно.*

**Крутиков Євген Сергійович**  
**nephrostar@yandex.ru**

**Выводы.** Комбинация алискирена с амлодипином имеет преимущества над комбинацией рамиприла с амлодипином в достижении целевых цифр АД. Так к 12 неделе лечения целевого АД достигли 80% пациентов, получавших комбинацию алискирена с амлодипином и только 56,6% пациентов, получавших комбинацию рамиприла с амлодипином ( $p=0,043$ ). Прием обеих комбинаций одинаково уменьшает уровень альдостерона плазмы, в то же время прием комбинации алискирена с амлодипином сопровождается снижением уровня ренина плазмы на 69% и уровня ангиотензина-I на 67%, а прием комбинации рамиприла с амлодипином приводит к повышению этих показателей на 68% и 65% соответственно. Таким образом, у пациентов с гиперрениновой и норморениновой формой гипертонической болезни более эффективна комбинация алискирена с амлодипином, в то же время при гипорениновой форме рекомендована комбинация рамиприла с амлодипином.

**Summary.** Hypertension is one of the most common disease of the cardiovascular system. Important components of a rational antihypertensive therapy are drugs that block the RAAS. The aim of the study was to conduct a comparative evaluation of the effectiveness of blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with drug combinations – aliskiren and amlodipine and combination of ramipril and amlodipine in patients with hypertension and increased body weight.

50 patients with hypertension of stage II, II degree, high and very high risk were involved in the study. Patients were randomized into two groups depending on the received treatment. The first group (25 patients) consisted of patients treated with combined therapy including ramipril and amlodipine, the second group (25 patients) consisted of patients receiving a combination of aliskiren and amlodipine. The control group (25 people) included apparently healthy people. By the 12th week of the study the daily average systolic blood pressure in the first group was 146 (145; 150) mm Hg and 131 (130; 137) mm Hg in the second group, respectively, the daily average diastolic blood pressure was equal to 94 (91; 96) mm Hg in the first group and 81 (80; 82) mm Hg in the second group. By the 12th week of treatment plasma renin levels in the first group was equal to 73 (50; 78) and 15 (14; 27) in the second group, respectively, the level of angiotensin-I in the first group was 6 (4; 7) and 1,4 (1, 1; 1,9) in the second group, aldosterone levels in the first group was equal to 134 (132; 145) and 130 (123; 132) in the second group, respectively.

It is found that combination of aliskiren and amlodipine have the advantage over the combination of ramipril and amlodipine in achieving of purposeful level of systolic and diastolic blood pressure in patients with hypertension and overweight. The purposeful level of blood pressure reached to 56,6% of patients in group I and 80% of patients in group II to 12<sup>th</sup> week of the study. Receiving both combinations equally reduces plasma aldosterone levels at the same time receiving a combination of aliskiren and amlodipine accompanied by a decrease in plasma rennin level of 69% and angiotensin-I of 67%, while the combination of ramipril and amlodipine increases of these hormones on 68% and 65% respectively. Thus, using combination of ramipril and amlodipine more effective in patients with low rennin hypertension, patients with normal and high rennin hypertension necessary combination of aliskiren and amlodipine.

**ВСТУПЛЕНИЕ.** Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире, что обуславливает актуальность экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению этой нозологии. Высокое артериальное давление (АД) всегда ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта, ишемической болезни сердца, сердечной и почечной недостаточности. Особенно велик риск этих осложнений у больных с избыточной массой тела [5, 10].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГБ, оптимизация ее лечения остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины.

Важным компонентом рациональной антигипертензивной терапии являются лекарственные препараты, блокирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Так как РААС играет центральную роль в возникновении ГБ и выступает в качестве неперемного участника сердечно-сосудистого континуума. Изменение активности РААС влияет не только непосредственно на АД, но также

и на другие неблагоприятные патофизиологические процессы – эндотелиальную дисфункцию, ремоделирование сосудов и миокарда, поражение органов/тканей-мишеней [2].

Препаратами способными уменьшать активность РААС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, агонисты имидазолиновых рецепторов, а также новый класс антигипертензивных препаратов – прямые ингибиторы ренина (ПИР).

Большинству пациентов с ГБ необходима комбинированная терапия антигипертензивными препаратами.

Одной из наиболее рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов на сегодняшний день признана комбинация иАПФ и антагонистов кальциевых каналов (АКК). Как иАПФ, так и АКК снижают АД за счет вазодилатации, при этом пути, с помощью которых осуществляется гипотензивное действие иАПФ и АКК различаются. Это определяет потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Помимо

высокой эффективности применение иАПФ и АКК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротекторным действием [1, 8, 11]. Однако при назначении данной комбинации отмечается компенсаторное повышение уровня ренина плазмы крови, что является нежелательным эффектом, так как увеличение концентрации ренина является независимым предиктором возрастания риска тяжелых клинических исходов. Данный эффект обусловлен тем, что при использовании иАПФ уменьшается концентрация ангиотензина II, который является естественным ингибитором продукции ренина юкта-гломерулярным аппаратом почек. Кроме того при длительном использовании иАПФ наблюдается эффект “ускользания” альдостерона, что сопровождается уменьшением антигипертензивного эффекта. Так же на фоне терапии иАПФ у 5-15% пациентов отмечается сухой “непродуктивный” кашель, связанный с повышением уровня брадикинина, что может ограничивать применение данной группы препаратов [3, 6, 7].

Поэтому в настоящее время продолжается поиск новых комбинаций антигипертензивных препаратов, позволяющих эффективно снижать АД, обладающих органопротекторными свойствами и минимальным количеством побочных эффектов. К таким комбинациям возможно будет отнесена комбинация ПИР и АКК. Однако клиническая эффективность данной комбинации малоизученна и требует дальнейших исследований [9].

**Цель исследования:** оценить эффективность блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы комбинациями алискирен с амлодипином и рамиприл с амлодипином у больных с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Нами было обследовано 50 больных с гипертонической болезнью II стадии, II степени, высокого и очень высокого риска с избыточной массой тела. Средний возраст пациентов составил  $40,1 \pm 3,5$ . Длительность ГБ составляла не более 5 лет. Все обследованные не принимали постоянной антигипертензивной терапии в течение предшествовавших 6 месяцев или более. Средний индекс массы тела (ИМТ) равнялся  $29,1 \pm 1,2$ .

В зависимости от получаемого лечения все обследованные пациенты были разделены на две сопоставимые между собой группы. Контрольную группу составили 25 практически здоровых человек. Средний ИМТ в контрольной группе равнялся  $22,4 \pm 0,9$ .

I группу составили пациенты, получающие комбинированное антигипертензивное лечение, включающее Рамиприл 10мг/сут. и Амлодипин 5 мг/сут. Пациенты II группы получали лечение,

включающие Алискирен 300мг/сут. и Амлодипин 5 мг/сут.

Критериями исключения являлись: клапанные пороки сердца, сложные нарушения ритма, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (1984), сахарный диабет, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или острого нарушения кровообращения. Во всех случаях исключалась симптоматическая артериальная гипертензия.

Программа обследования включала стандартные и дополнительные методы диагностики больных с артериальной гипертензией, предусмотренные приказом МОЗ Украины №436 от 03.07.2006 года.

На протяжении исследования пациенты вели дневник самоконтроля АД. Для оценки эффективности антигипертензивной терапии проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) с использованием аппарата CardioTens фирмы Meditech (Венгрия): в дневное время – каждые 15 минут, ночью (с 22 до 7 ч.) – каждые 30 мин. Рассчитывали показатели среднесуточного, среднедневного, средненочного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), а также степень ночного снижения САД и ДАД.

Критерием эффективности лечения считалось достижение целевых показателей АД: «офисного» АД ( $<140/90$  мм.рт.ст.); среднесуточного АД ( $<125/80$  мм.рт.ст.), среднедневного АД ( $<135/85$  мм.рт.ст.), средненочного АД ( $<120/70$  мм.рт.ст.) - по данным СМАД.

Контроль эффективности терапии проводился на 2 неделе исследования, на 4 неделе и через 12 недель исследования. СМАД проводилось до включения в исследование и через 12 недель на фоне антигипертензивной терапии.

Дополнительно проводилось радиоиммунологическое исследование гормонов РААС (Immunotech (Чехия)) с определением активности ренина плазмы, ангиотензина I, альдостерона. Оценка гормонов РААС проводилась до начала лечения и на фоне терапии через 12 недель исследования.

Статистические расчеты проводились с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10, Microsoft Excel. При анализе применялись методы описательной статистики (для количественных переменных вычислялись такие показатели, как n – количество значений в анализируемой совокупности данных; при нормальном распределении вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (σ), при описании признаков не подчиняющихся закону нормального распределения использовали медиану (Me), 25-й, 75-й перцентили, а для категориальных – частоту и долю в процентах). Критерий Вилкоксона (критерий T) применялся для связанных выборок для сравнения показателей

до и после лечения, критерий Крускала-Уоллиса (критерий H) для оценки различий между выборками по уровню изучаемого признака. При выполнении сравнений уровень значимости (p) был принят равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** До начала проводимого лечения показатели среднесуточного систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) по данным СМАД в обеих группах пациентов статистически не отличались. Так среднесуточное САД в I группе пациентов составило 167 (163; 168) мм.рт.ст., во II группе – 167 (162; 168) мм.рт.ст. (p=0,6), среднесуточное ДАД в I группе пациентов составило 110 (106; 111) мм.рт.ст., во II группе – 109 (105; 110) мм.рт.ст. (p=0,8). Недостаточное (менее 10%) ночное снижение АД (non-dipper) отмечалось у 56 % обследованных больных I группы и 58 % пациентов II группы, так суточный индекс в I группе пациентов соста-

вил 9 (7,5; 13) и 8,5 (7; 11,5) во II группе соответственно (p=0,2).

На фоне лечения лучшая динамика снижения АД отмечалась в группе пациентов, получавших комбинацию алискирена с амлодипином.

Так на 2-ой неделе исследования целевого АД достигли 26,6% пациентов I группы и 40% пациентов II группы (p=0,3), к 4-ой неделе целевого АД достигли 40% пациентов I группы и 66,6% пациентов II группы (p=0,13), к 12-ой неделе исследования целевого АД достигли 56,6% пациентов I группы и 80% пациентов II группы (p=0,043).

К 12-ой неделе исследования по данным СМАД среднесуточное САД в I группе пациентов с избыточной массой тела составило 146 (145; 150) мм.рт.ст. и 131 (130; 137) мм.рт.ст. во II группе соответственно (p=0,002); среднесуточное ДАД равнялось 94 (91; 96) мм.рт.ст. в I группе и 81 (80; 82) мм.рт.ст. во II группе (p=0,0007) (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели суточного мониторинга АД через 12 недель терапии, медиана (25-й, 75-й перцентили)**

Показатель	I группа до лечения (n=25)	I группа через 12 нед. лечения (n=25)	II группа до лечения (n=25)	II группа через 12 нед. лечения (n=25)
САД дневное	167 (163; 168)	146 (145; 150)*	167 (162,5; 168)	131 (130; 137)*
ДАД дневное	110 (106; 111)	94 (91; 96)*	109 (105; 110)	81 (80; 82)*
Суточный индекс САД, %	9 (7,5; 13)	13 (12; 15)*	8,5 (7; 11,5)	13 (12; 14)*
Суточный индекс ДАД, %	9 (7; 12)	16 (14; 18)*	9 (7,5; 13)	15 (14; 17)*

\*Pт- достоверность с данными до лечения.

Таким образом были выявлены статистически значимые различия в показателях среднесуточного САД и ДАД между пациентами I и II группы на фоне проводимого лечения к 12-ой неделе исследования. На фоне лечения в обеих группах отмечалась нормализация циркадного ритма АД. К 12-ой неделе исследования в обеих

группах исследуемых больных также выявлено статистически значимое снижение среднесуточного САД и ДАД по сравнению с исходными цифрами (Pт =0,05).

Для оценки активности гормонов РААС были исследованы показатели ренина, ангиотензина-I и альдостерона в плазме крови (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ренина, ангиотензина-I, альдостерона (до лечения), медиана (25-й, 75-й перцентили)**

Показатель	Контрольная группа	I группа	II группа
Ренин	6 (5; 10)	46 (34; 48)*	45 (30; 46)*
Ангиотензин-I	0,8 (0,6; 0,9)	3,8 (2,9; 4)*	3,8 (3; 4)*
Альдостерон	76 (69; 78)	203 (194; 207)*	205 (196; 208)*

\*P- достоверность с группой контроля.

При определении активности ренина плазмы было выявлено, что у пациентов с избыточной массой тела гиперрениновая форма АГ определялась у 27% пациентов, норморениновая форма – у 61%, гипорениновая форма встречалась у 12%.

Уровень ренина плазмы в контрольной группе составил 6 (5; 10), у пациентов с ГБ был достоверно выше ( $p=0,02$ ), уровень ренина плазмы между пациентами I группы и II группы был сопоставим ( $p=0,8$ ).

К 12 неделе лечения (таблица 3) на фоне использования комбинации рамиприла и амлодипина уровень ренина плазмы крови составил 73

(50; 78), таким образом отмечалось повышение уровня ренина на 68% ( $pT=0,005$ ).

В тоже время на фоне использования комбинации алискирена и амлодипина к 12 неделе лечения уровень ренина плазмы составил 15 (14; 27), соответственно отмечалось уменьшение уровня ренина на 69% ( $pT=0,005$ ).

Уровень ангиотензина-I в контрольной группе составил 0,8 (0,6; 0,9) у пациентов с АГ был достоверно выше ( $p=0,03$ ), при этом уровень ангиотензина-I между пациентами I группы и II группы был сопоставим ( $p=0,9$ ).

К 12 неделе лечения уровень ангиотензина-I в I группе пациентов составил 6 (4; 7) (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели активности гормонов РААС у пациентов с ГБ, имеющих избыточную массу тела на фоне лечения, медиана (25-й, 75-й перцентили)**

Показатели	I группа до лечения (n=25)	I группа через 12 нед. лечения (n=25)	II группа до лечения (n=25)	II группа через 12 нед. лечения (n=25)
Ренин	46 (34; 48)	73 (50; 78)*	45 (30; 46)	15 (14; 27)*
Ангиотензин-I	3,8 (2,9; 4)	6 (4; 7)*	3,8 (3; 4)	1,4 (1,1; 1,9)*
Альдостерон	203 (194; 207)	134 (132; 145)*	205 (196; 208)	130 (123; 132)*

\*pT-достоверность с данными до лечения

Таким образом, на фоне терапии с использованием комбинации рамиприла и амлодипина отмечалось повышение уровня ангиотензина-I на 65% ( $pT=0,005$ ).

К 12 неделе лечения уровень ангиотензина-I во II группе пациентов составил 1,4 (1,1; 1,9). Соответственно на фоне терапии с использованием комбинации алискирена и амлодипина отмечалось уменьшение уровня ангиотензина-I на 67% ( $pT=0,005$ ).

Уровень альдостерона в контрольной группе составил 76 (69; 78), у пациентов с ГБ был достоверно выше ( $p=0,002$ ), при этом уровень альдостерона между пациентами I группы и II группы был сопоставим ( $p=0,7$ ).

На фоне лечения к 12 неделе исследования (см. табл. 3) отмечалась сопоставимая динамика снижения уровня альдостерона в обеих группах ( $p=0,6$ ). Так в I группе пациентов уровень альдостерона к 12 неделе составил 134 (132; 145) - снижение на 35% и 130 (123; 132) - снижение на 38% во II группе соответственно;  $pT=0,005$  – в обеих группах.

В настоящее время доказано, что препараты уменьшающие активность РААС позволяют не только снизить АД, но эффективны с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у больных ГБ высокого и очень высокого риска, сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек.

Данным исследованием нами было показано, что обе комбинации обладают выраженным антигипертензивным эффектом. Прием данных комбинаций также позволяет нормализовать циркадный ритм АД. В тоже время лучшая динамика снижения АД у больных с ГБ, имеющих избыточную массу тела, отмечается на фоне приема комбинации алискирен с амлодипином. Так к 12 неделе исследования целевого АД достигли 80% пациентов, получающих комбинацию алискирен с амлодипином и только 56% пациентов, получавших рамиприл с амлодипином.

Учитывая вышесказанное комбинация прямого ингибитора ренина и антагониста кальциевых каналов может быть рекомендована пациентам с ГБ, особенно при наличии у пациентов избыточной массы тела. Эффективность данной комбинации обусловлена разными механизмами действия ПИР и АКК (АКК уменьшают АД главным образом за счет периферической вазодилатации, ПИР непосредственно связываются с ренином, угнетают его активность, уменьшают образование Ангиотензина I и II), что обуславливает потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении [5, 9].

При оценке эффективности блокады РААС было показано, что обе комбинации одинаково снижают уровень альдостерона. В тоже время использование комбинации рамипри-

ла и амлодипина сопровождается увеличением уровня ренина плазмы на 68%, повышением ангиотензина-I на 65%, тогда как использование комбинации алискирена с амлодипином приводит к снижению этих показателей на 69% и 67% соответственно.

Таким образом пациентам с ГБ необходимо определение уровня гормонов РААС до начала терапии. При наличии гипорениновой формы ГБ рекомендована комбинация иАПФ с АКК, при гиперрениновой и норморениновой форме ГБ бодем эффективна комбинация ПИР с АКК.

#### ВЫВОДЫ:

1. Комбинация алискирена с амлодипином имеет преимущества над комбинацией рамиприл с амлодипином у пациентов с гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела, в достижении целевых цифр систолического и диастолического АД (P=0,043) к 12-ой неделе приема препаратов.
2. Прием обеих комбинаций одинаково уменьшает уровень альдостерона плазмы, в тоже время прием комбинации алискирена с амлодипином сопровождается снижением уровня ренина плазмы на 69% и уровня ангиотензина-I на 67%, а прием комбинации рамиприла с амлодипином приводит к повышению этих показателей на 68% и 65% соответственно.
3. Пациентам с гипертонической болезнью необходима оценка уровня гормонов РААС до начала терапии, так как это позволяет повысить эффективность лечения: при гипорениновой форме гипертонической болезни рекомендована комбинация рамиприла с амлодипином, а при гиперрениновой и норморениновой форме более эффективна комбинация алискирена с амлодипином.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Карпов Ю. А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии / Карпов Ю.А. // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 1568-1571.

2. Кисляк О. А. Возможности блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска / Кисляк О. А. // Фармотека. – 2012. – № 12. – С. 25-28.
3. Чазова И. Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии / Чазова И. Е. // Consilium Medicum (Кардиология). – 2011. – №13. – С. 68-74.
4. Шбиеридзе Д. В. Актуальные вопросы лечения артериальной гипертензии: фокус на комбинированную терапию / Шбиеридзе Д. В. // Журнал «Системные гипертензии». – 2011. – № 3. – С. 40-43.
5. Alan Gradman. Combination therapy in hypertension / A. Gradman // Journal of the American Society of Hypertension. – 2010. – Vol. 4. – №2. – P. 90-98.
6. Alan Gradman. Strategies for combination therapy in hypertension / A. Gradman // Current Opinion in Nephrology and Hypertension. – 2012. – Vol. 21. – № 5. – P. 486-491.
7. August Phyllis. Initial Treatment of Hypertension / A. Phyllis // The New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 34. – №8. – P. 610-617.
8. Katherine L. Vogel Anderson. Combination Therapy in Hypertension Management / K. Vogel Anderson // U. S. Pharmacist. – 2012. – Vol. 37. – №6. – P. 46-50.
9. Pimenta E. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensive with multiple risk factor // Pimenta E., Oparil S. // Therapeutics and Clinacal Risk Management. – 2009. – Vol. 5. – P. 459-464.
10. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document / Mancia G., Laurent S., Agabati-Rosel E., [et al.] // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.
11. Sood N. Combination therapy for the management of hypertension: A review of the evidence / Sood N., Reinhart K. M., Baker W. L. // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2010. – Vol. 67. – №11. – P. 885-889.

Надійшла до редакції 22.10.2013

Прийнята до друку 14.11.2013