

# Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2

А.С.Аметов, Т.Ю.Демидова, Л.В.Смагина  
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО, Москва

**Резюме.** Исследовалась гипотензивная эффективность и переносимость фиксированной низкодозовой комбинации ингибитора АПФ периндоприла 2 мг и диуретика индапамида 0,625 мг – нолипрел у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом, средний возраст больных 51,36±6,11 года, Hb1c-7,86±1,73%. Гипотензивная эффективность оценивалась по результатам суточного мониторирования артериального давления через 16 нед терапии. Было выявлено: нолипрел оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД: обеспечивает достоверное нормальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 100%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр, что позволяет использовать препарат у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная низкодозовая терапия, нолипрел, сахарный диабет 2 типа.

## Combined pharmacotherapy for arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus A.S. Ametov, T.Yu. Demidova, L.V. Smagina

**Summary.** The antihypertensive effects and tolerance of a fixed low-dose combination of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor perindopril, 2 mg, and the diuretic indapamide, 0.625 mg (noliprel), were studied in patients with mild and moderate arterial hypertension associated with diabetes mellitus. The patients' mean age was 51.36±6.11 years, Hb1c was 7.86±1.73%. The antihypertensive effects were evaluated from the results of daily blood pressure monitoring following 16 weeks of therapy. It was found that noliprel exerted a multidirectional corrective effect on the daily blood pressure (BP): it provided a significant optimal BP lowering during a day on a long-term basis; significantly normalized the pressure load index in day- and night-time; significantly diminished the baseline increased systolic and diastolic BP variabilities during a day; normalized the impaired two-phase BD profile. The efficiency of treatment was 100%, as evidenced by clinical BP and diurnal BP profile; the achievement of targeted BP was 88% by the end of therapy. During therapy with the agent, stable glycemia control preserved and there was no negative effect on the lipid spectrum, which permits the use of the drug in patients with arterial hypertension concurrent with metabolic disorders.

**Key words:** arterial hypertension, combined small-dose therapy, noliprel, type 2 diabetes mellitus.

Сердечно-сосудистые осложнения остаются главной причиной смерти у больных сахарным диабетом типа 2. Важным фактором, увеличивающим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность при сахарном диабете, является наличие артериальной гипертензии (АГ) [1].

В MRFIT [2]-исследовании убедительно продемонстрировано, что АГ ассоциируется с 2–3-кратным увеличением абсолютного риска сердечно-сосудистой смертности у больных сахарным диабетом типа 2 по сравнению с пациентами без диабета. Таким образом, контроль артериального давления (АД) у больных сахарным диабетом может иметь решающее значение для улучшения прогноза.

В настоящее время согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) уровень целевого АД для лиц, страдающих сахарным диабетом, составляет 130/85 мм рт. ст. [3].

Считается, что монотерапия может быть эффективна не более чем у 30–50% больных с мягкой и умеренной АГ. Причина неудач кроется в многообразии патофизиологических механизмов, играющих роль в возникновении и стабилизации АГ, их гетерогенности у отдельных больных, а также низкой приверженности больных к назначенному лечению.

Необходимость использования комбинированной терапии для достижения адекватного контроля АД наглядно показана в исследовании HOT [4], где в группе с целевым уровнем снижения диастолического АД менее 90 мм рт. ст. число пациентов, нуждавшихся в комбинированной терапии, составило 63%, в то время как в группах с целевым уровнем диастолического АД менее 85 мм рт. ст. и менее 80 мм рт. ст. их было уже 68 и 74% соответственно.

У пациентов с высоким и очень высоким риском следует чаще прибегать к использованию комбинированной терапии АГ уже на первой ступени лечения.

Современные представления о патогенезе АГ привлекают внимание к фиксированным низкодозовым комби-

нациями, которые позволяют увеличить эффективность лечения, уменьшить риск нежелательных явлений и повысить приверженность пациента к лечению.

Комбинированная терапия малыми дозами двух антигипертензивных препаратов обладает рядом преимуществ перед обычной монотерапией в стандартных дозах. Данные преимуществ комбинированной терапии связаны с большей антигипертензивной эффективностью и более высокой частотой ответа на лечение за счет взаимодополняющих механизмов регуляции АД, лучшей переносимости лечения, так как применяются низкие дозы, улучшения приверженности больных назначенной терапии, а также за счет более низкой стоимости лечения [5].

На сегодняшний момент одной из наиболее рациональных комбинаций для лечения АГ является сочетание ингибитора АПФ и диуретика. Диуретик + ингибитор АПФ – высокоэффективная комбинация, обеспечивающая воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды и активацию ренин-ангиотензиновой системы. Эффективность продемонстрирована при низко-, нормо- и высокорениновой АГ. Частота контроля АГ при использовании данной комбинации повышается до 80%. Ингибиторы АПФ устраняют гипокалиемию, гипомагниемию, дислипидемию, нарушения углеводного обмена, которые могут развиваться при монотерапии диуретиками.

Первой фиксированной низкодозовой комбинацией антигипертензивных средств, получившей распространение в России, является нолипрел, сочетающий в себе ингибитор АПФ периндоприл 2 мг и диуретик индапамид 0,625 мг (соответственно 1/2 и 1/4 от эффективной дозы этих препаратов, используемых в качестве монотерапии АГ). Представляем собственные результаты применения нолипрела у больных мягкой и умеренной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2.

**Целью настоящего исследования** являлась оценка гипотензивной эффективности и переносимости фик-



Таблица 1. Динамика показателей суточного профиля АД на фоне терапии нолипрелом

Показатель	Результаты		Δ	p
	до лечения (n=25)	после лечения (n=24)		
САД24, мм рт. ст.	138,0±7,38	123,0±6,74	-15,0	<0,001*
ДАД24, мм рт. ст.	84,92±5,85	78,79±7,63	-6,13	<0,02*
ИВ САД, %	41,36±20,31	16,61±12,15	-24,76	<0,001*
ИВ ДАД, %	32,93±22,34	18,17±20,10	-14,76	<0,02*
САДд, мм рт. ст.	140,08±7,69	125,50±6,22	-14,58	<0,001*
ДАДд, мм рт. ст.	86,76±6,92	80,96±6,99	-4,80	<0,02*
ИВ САДд, %	37,8±22,41	12,04±10,08	-25,77	<0,001*
ИВ ДАДд, %	34,36±22,59	17,99±20,16	-16,37	<0,02*
САДн, мм рт. ст.	25,24±8,72	115,04±7,51	-7,96	<0,001*
ДАДн, мм рт. ст.	74,48±8,21	70,50±6,74	-3,98	<0,05*
ИВ САДн, %	53,83±24,03	31,19±22,28	-21,64	<0,001*
ИВ ДАДн, %	30,54±24,05	18,40±19,92	-12,14	<0,05*

Примечание. САД24 – среднесуточное значение САД; ДАД24 – среднесуточное значение ДАД; ИВ САД – индекс времени САД; ИВ ДАД – индекс времени ДАД; САДд – средненежное значение САД; ДАДд – средненежное значение ДАД; САДн – средненочное значение САД; ДАДн – средненочное значение ДАД; \* – статистически достоверные изменения.

Таблица 2. Динамика показателей суточного ритма и вариабельности АД на фоне терапии нолипрелом

Показатель	Результаты		Δ	p
	до лечения (n=25)	после лечения (n=24)		
СНС САД, %	7,61±5,21	11,52±3,51	3,91	<0,01*
СНС ДАД, %	12,74±8,45	13,44±7,53	0,62	>0,05*
ВАР САДд, мм рт. ст.	14,23±3,14	12,05±3,02	-2,18	<0,02*
ВАР ДАДд, мм рт. ст.	10,84±3,15	9,18±2,17	-1,65	<0,05*
ВАР САДн, мм рт. ст.	12,85±3,97	10,59±1,98	-2,26	<0,02*
ВАР ДАДн, мм рт. ст.	10,19±1,75	9,15±1,54	-1,04	<0,05*

Примечание. СНС САД – степень ночного снижения САД; СНС ДАД – степень ночного снижения ДАД; ВАР САДд – вариабельность САД днем; ВАР ДАДд – вариабельность ДАД днем; ВАР САДн – вариабельность САД ночью; ВАР ДАДн – вариабельность ДАД ночью; \* – статистически достоверные изменения.

сированной низкодозовой комбинации ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида – нолипрела 2 мг/0,625 мг у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2 в течение 16 нед активного лечения.

### Материалы и методы

Проведено динамическое наблюдение и лечение 25 больных с мягкой и умеренной АГ по классификации ВОЗ [3], характеризующейся стойким повышением АД, требующей постоянной гипотензивной терапии и ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. Среди них 5 мужчин и 20 женщин в возрасте от 40 до 64 лет (средний возраст 51,36±6,11 года) с длительностью сахарного диабета типа 2 от 2 до 13 лет (в среднем 4,76±2,8 года) и АГ от 2 до 13 лет (в среднем 6,28±2,8 года). Исходно среднее по группе систолическое АД клиническое (САДкл) составило 158,8±8,2 мм рт. ст., диастолическое АД клиническое (ДАДкл) – 96,2±4,47 мм рт. ст.

Критериями исключения из исследования являлись симптоматическая гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, перенесенные в течение последних 6 мес, стенокардия напряжения III–IV функционального класса, почечная и печеночная недостаточность.

Пациенты принимали пероральные сахароснижающие препараты из группы сульфаниламидов или комбинации сульфаниламидов и бигуанидов. Средний уровень гликозилированного гемоглобина Hb1c составил 7,86±1,73%, гликемии натощак – 6,9±1,56 ммоль/л, общего холестерина – 7,01±1,86 ммоль/л, триглицеридов – 2,09±1,09 ммоль/л. Все пациенты имели показатель индекса массы тела (ИМТ), превышающий нормальные значения. Средний показатель ИМТ составил 33,72 ±4,71 кг/м<sup>2</sup>.

Клиническое АД определяли как среднее 3 измерений АД ртутным сфигмоманометром в положении сидя после 5-минутного отдыха спустя 24–26 ч после приема препарата [6]. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли с помощью системы суточного мониторирования “ДОН” МД-01 (ЗАО “Медиком”, Москва). Уста-

новку монитора осуществляли между 9 и 10 ч, регистрацию АД производили с интервалами 15 мин днем и 30 мин во время сна. Периоды бодрствования и сна устанавливали индивидуально. Длительность мониторирования составляла 24–26 ч. Оценивали следующие показатели: усредненные значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) за 3 временных периода: 24 ч (САД24, ДАД24), день (САДд, ДАДд) и ночь (САДн, ДАДн); “нагрузка давлением” по индексу времени (ИВ) как процент величин АД выше пороговых значений: 140/90 мм рт. ст. для дня и 120/80 мм рт. ст. для ночи; вариабельность АД (ВАР) – как стандартное отклонение от средней величины (день, ночь); о выраженности суточного ритма (СР) АД судили по степени ночного снижения (СНС) САД, рассчитанную по разнице между средними величинами САД за день и ночь, отнесенную к средним дневным величинам САД (в %). На нормальный СР указывали значения СНС САД, равные 10–20%. При СНС САД<10% пациентов классифицировали как “non-dippers” (имеющие недостаточное снижение ночного САД), при СНС САД<0% – как “night-peakers” (устойчивое повышение АД в ночные часы) и СНС САД>20% – “over-dippers” (имеющие чрезмерное ночное снижение САД) [3, 8].

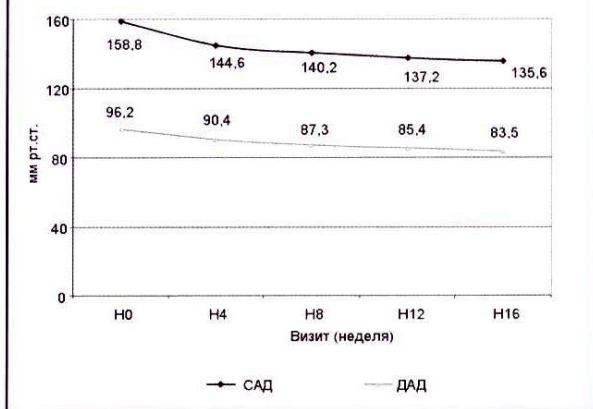
Критерием эффективности антигипертензивной терапии по клиническому АД считали снижение ДАД на 10 мм рт. ст. от исходного, а целевым уровнем – ДАД<85 мм рт. ст. [7]; по данным СМАД – снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт. ст. и более от исходного, а в качестве целевого принимали уровень 140/90 мм рт. ст. для дневных и 125/75 мм рт. ст. для ночных часов [8].

### Дизайн исследования

Исследование являлось открытым, последовательным, с титрованием дозы. Продолжительность исследования составила 16 нед активного лечения. До включения в исследование все пациенты прошли курс обучения в школе для больных сахарным диабетом, в ходе которого получили необходимые знания по режиму питания и физических нагрузок, навыки по самоконтролю глюкозы крови и АД, сведения о возможных острых и отдаленных



Рис. 1. Динамика клинического АД при приеме нолипрела.



осложнениях диабета. Терапия сахарного диабета оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

За 14 дней до включения в исследование на добровольной основе пациенты принимали гипотензивные препараты только по жизненным показаниям. После выполнения предусмотренных протоколом исследований все больные получали нолипрел (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) однократно в сутки, в ранние утренние часы натощак. При недостаточном гипотензивном эффекте доза препарата увеличивалась в два раза – нолипрел-форте (4 мг периндоприла и 1,5 мг индапамида) с сохранением прежней кратности приема.

### Результаты и обсуждение

Исследование завершили 24 пациента. Отмечен один случай возникновения побочных эффектов в виде сухого навязчивого кашля, что потребовало в дальнейшем отмены препарата.

В 5 случаях (20,83%) для достижения целевого значения АД потребовалось увеличение дозы препарата в два раза.

На фоне терапии наблюдали достоверное снижение клинического АД: САДкл  $135,6 \pm 2,5$  ( $\Delta$ САДкл =  $-23,2$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), ДАДкл  $83,5 \pm 1,7$  ( $\Delta$ ДАДкл =  $-12,7$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ) (рис. 1). На основании исследования динамики показателей суточного профиля АД при мониторинговании установлено стабильное равномерное снижение АД в течение суток на фоне терапии препаратом. Через 16 нед терапии достигнуто достоверное снижение значения САД и ДАД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки. Снижение среднесуточных значений САД и ДАД составило  $\Delta$ САД<sub>24</sub> =  $-15,0$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ,  $\Delta$ ДАД<sub>24</sub> =  $-6,13$  мм рт.ст.;  $p < 0,02$ . Отмечалось достоверное снижение дневного САД ( $\Delta$ САД<sub>д</sub> =  $-7,96$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ) и ночного ( $\Delta$ САД<sub>н</sub> =  $-7,96$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ); а также дневного ДАД ( $\Delta$ ДАД<sub>д</sub> =  $-4,8$  мм рт.ст.;  $p < 0,02$ ) и ночного ДАД ( $\Delta$ ДАД<sub>н</sub> =  $-3,98$  мм рт.ст.;  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Через 4 нед терапии нолипрелом более чем в половине случаев достигнуто целевое АД (52%), хороший гипотензивный ответ (снижение ДАД на 5 мм рт.ст. и/или САД на 10 мм рт.ст.) отмечен в 60%. К концу исследования частота достижения целевого АД составила 88%, а хорошего гипотензивного ответа – 100% (рис. 2). Статистически значимого изменения частоты сердечных сокращений не выявлено.

На фоне терапии нолипрелом произошла достоверная нормализация индекса времени САД и ДАД в дневные и ночные часы. В частности, индекс времени САД и ДАД за сутки к концу терапии уменьшился на 59,84% ( $p < 0,001$ ) и 44,82% ( $p < 0,02$ ) соответственно.

О выраженности антигипертензивного эффекта препарата свидетельствует факт нормализации ВАР САД и ДАД. Исходно нарушенная ВАР САД и ДАД за сутки выявлена у 48% пациентов. В ходе наблюдения в среднем по группе отмечено достоверное уменьшение ВАР САД и ДАД за сутки с их нормализацией соответственно у 100 и

Рис. 2. Динамика достижения целевого АД и хорошего гипотензивного ответа на терапию нолипрелом.

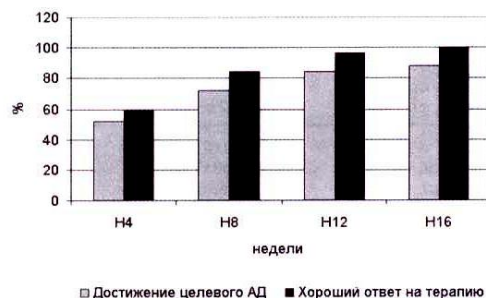
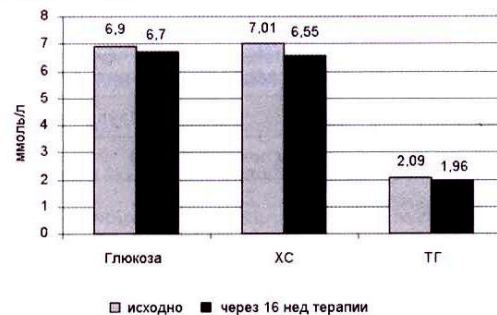


Рис. 3. Препарат не оказывает влияние на углеводный и липидный обмен.



95,84% пациентов, имевших исходно повышенную вариабельность. У больных с исходно нормальным значением вариабельности она существенно не изменилась.

Недостаточная СНС АД и ночная гипертония у больных АГ являются неблагоприятными прогностическими факторами независимо от уровня АД в ночные часы и ассоциируются с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ранним поражением экстракраниальной части сонных артерий по сравнению с пациентами с устойчивым СР или нормальным снижением АД ночью [9]. Средняя по группе СНС САД составила  $7,61 \pm 5,21$  мм рт.ст. (табл. 2). На фоне 16-недельной терапии отмечено увеличение СНС САД: с  $7,61 \pm 5,21$  до  $11,52 \pm 3,51$  мм рт.ст. ( $\Delta$ СНС САД =  $3,91$  мм рт.ст.;  $p < 0,01$ ) и СНС ДАД с  $12,74 \pm 8,45$  до  $13,44 \pm 7,53$  мм рт.ст. ( $\Delta$ СНС ДАД =  $0,62$  мм рт.ст.;  $p > 0,05$ ). Индивидуальный анализ СР АД показал, что у большинства пациентов (72%) исходно определялся нарушенный СР АД, так, 60% классифицировались как “non-dippers”, 12% – как “night-peakers”. На фоне терапии в группе больных с исходно нормальным суточным ритмом отмечено сохранение достаточного уровня АД в ночное время, у пациентов с исходно низким суточным индексом (“non-dippers”) снижение АД в ночные часы стало более выраженным: число “dippers” увеличилось с 28 до 66,6%. Снижение АД, сочетающееся с нормализацией СР АД, обеспечивает больным АГ дополнительную органопротекцию.

Пульсовое АД (ПД) отражает степень ригидности стенок крупных артерий, их жесткость и отчетливо коррелирует с частотой органических поражений, определяя тем самым неблагоприятный прогноз заболевания [10]. На фоне терапии отмечено достоверное уменьшение ПД с  $53,08 \pm 5,86$  до  $44,21 \pm 5,26$  мм рт.ст. ( $\Delta$ ПД<sub>24</sub> =  $-8,87$  мм рт.ст.;  $p < 0,001$ ), свидетельствующее в пользу улучшения эластических свойств стенки крупных сосудов, что является отражением позитивного влияния препарата на ремоделированные сосуды.

На фоне приема нолипрела в течение всего времени исследования пациенты сохраняли стабильный контроль гликемии. Случаев гипогликемии зафиксировано не было. ИМТ на фоне терапии существенно не изменился ( $\Delta$ ИМТ =  $-0,59$ ;  $p > 0,05$ ). Уменьшился уровень гликозилированного гемоглобина ( $\Delta$ НbA1c =  $-0,65$ ;  $p > 0,05$ ), гликемии натощак ( $\Delta$  =  $-0,2$ ;  $p > 0,05$ ). В целом на фоне 4-не-



сячной гипотензивной терапии наблюдали изменение качественного состава липидов крови: снизился уровень общего холестерина ( $\Delta = -0,46$  ммоль/л) и триглицеридов ( $\Delta = -0,14$  ммоль/л), уменьшились атерогенные фракции липопротеидов ( $\Delta$ ЛПОНП =  $-0,13$  ммоль/л,  $\Delta$ ЛПНП =  $-0,40$  ммоль/л), однако указанные выше изменения не достигли значения достоверности (рис. 3).

Отмечена хорошая переносимость препарата. В одном случае (4%) наблюдали возникновение кашля на второй неделе терапии, что согласуется с данными литературы о частоте встречаемости данного побочного эффекта при применении ингибиторов АПФ. Следует отметить, что все пациенты в ходе исследования продемонстрировали высокую приверженность к проводимой терапии.

Нолипрел, являясь фиксированной низкодозовой комбинацией периндоприла и индапамида, подтверждает, что использование препаратов с синергичным гипотензивным действием в минимальной дозе позволяет достигать адекватного снижения уровня артериального давления, в том числе и за счет блокады компенсаторных контррегуляторных механизмов. Кроме того, предотвращается развитие нежелательных эффектов, зачастую имеющих место при монотерапии высокими дозами. При долгосрочной терапии препарат соответствует всем требованиям, предъявляемым к современным гипотензивным препаратам. Полученные в результате исследования результаты убедительно свидетельствуют, что нолипрел является высокоэффективным гипотензивным препаратом при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом типа 2.

#### Заключение

1. Терапия нолипрелом в течение 16 нед оказывает многоплановое корригирующее влияние на показатели суточного профиля АД; обеспечивает достоверное оптимальное снижение АД в течение суток на долгосрочной основе; достоверно нормализует индекс нагрузки давлением в дневное и ночное время; достоверно снижает исходно повышенную вариабельность САД и ДАД в течение суток; нормализует нарушенный двухфазный профиль АД.

2. Эффективность лечения по клиническому АД и данным суточного профиля АД составляет 100%, достижение целевого АД к концу терапии – 88%.

3. Равномерный антигипертензивный эффект позволяет использовать препарат однократно в сутки, что улучшает приверженность пациентов к лечению.

4. На фоне терапии препаратом сохранялся стабильный контроль гликемии, не зафиксировано отрицательного влияния на липидный спектр, что позволяет использовать препарат у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями.

#### Литература

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
3. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17 (2): 151–83.
4. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
5. Ruzicka M, Leenen F. *Drugs* 2001; 61 (7): 943–54.
6. Parati G, Pomidossi G, Albini F et al. *J Hypertension* 1987; 5: 93–8.
7. Рогоза АН, Никольский ВЛ, Ощепкова ЕВ и др. Суточное мониторирование артериального давления (Методические вопросы) / Под ред. ГТ Арабидзе и ОЮ Атькова. М., 1997.
8. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. / Под ред. В.С. Моисеева. М.: Издательская группа "Сервье", 1999; 234 с.
9. Зелвеян ПА, Ощепкова ЕВ, Буниатян МС и др. *Тер. арх.* 2001; 2: 33–8.
10. Benetos A, Safar M, Rudnicic A et al. *Hypertens* 1997; 30: 1410–5.

НОВОЕ

# Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**ПЕРВАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ  
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ  
АГ В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА  
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

**ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

*за счет двойного  
фармакологического действия*

**ПЕРЕНОСИМОСТЬ**

*благодаря низким дозам компонентов  
сравнима с плацебо*

**ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ**

*простой режим дозирования –  
1 таблетка в день*

