

Приверженность терапии и фиксированные комбинации при лечении артериальной гипертензии. Фокус на фиксированную комбинацию фелодипина и метопролола

С.А. Шальнова*, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологии. Москва, Россия

Therapy compliance and fixed-dose combinations in arterial hypertension treatment. Focus on a fixed-dose combination of felodipine and metoprolol

S.A. Shalnova*, S.K. Kukushkin, E.M. Manoshkina

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья посвящена весьма актуальному в настоящее время вопросу – применению фиксированных комбинаций лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ), как одному из успешных методов повышения приверженности больных АГ лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, лечение, фиксированные комбинации препаратов, приверженность терапии.

The paper discusses fixed-dose combined therapy of arterial hypertension (AH), as an effective method for increasing AH treatment compliance.

Key words: Arterial hypertension, treatment, fixed-dose combination, therapy compliance.

Несмотря на успехи современной фармакотерапии, достигнутые в последние годы, эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остается одной из основных проблем кардиологии. Адекватный контроль артериального давления (АД) у больных АГ имеет большие медицинское и социальное значения, т. к. не леченная АГ служит причиной развития тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности, что наносит существенный экономический ущерб обществу во всем мире. В настоящее время доказано, что повышенное АД – фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): чем выше АД, тем выше риск инсульта, коронарных заболеваний и преждевременной смерти [1-3]. Пациенты, страдающие АГ в течение длительного времени, предрасположены к поражению органов-мишеней, в т.ч. к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и нарушению функций почек, что приводит к развитию почечной недостаточности.

В соответствии с национальными и международными рекомендациями для предотвращения развития осложнений АГ необходимо добиваться снижения АД до целевых уровней [3,4]. Врачи имеют в своем арсенале едва ли не самое большое число современных антигипертензивных лекарственных средств. Однако реальная практика еще далека от достижения желаемого.

Основными препятствиями на пути являются низкая приверженность пациентов лечению и инертность мышления практических врачей, которые при недостаточном снижении АД не склонны наращивать интенсивность терапии [5]. К сожалению, большинству больных АГ для достижения целевого уровня АД требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов (АГП). В то же время хорошо известно, что чем больше препаратов приходится принимать больному, тем меньше у него желания делать это [6,7]. В перспективе низкая приверженность антигипертензивному режиму

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: SShalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С.А. (*контактное лицо) – заместитель директора по науке, рук. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Кукушкин С.К. – в.н.сопр. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Маношкина Е.М. – ст. лаборант с высшим образованием кафедры госпитальной терапии №2 леч. фак-та МГМСУ].

лечения является существенным компонентом недостаточного контроля АД у пациента [8,9].

По определению ВОЗ 2003 приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека рекомендациям врача в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни.

Низкая приверженность лечению в большинстве случаев обусловлена осознанным решением пациентов, основанном на недостаточной информированности, боязни побочных эффектов (ПЭ), недоверии советам врача.

Известно, что АГ длительное время может протекать бессимптомно. В тоже время прием АГП может сопровождаться появлением ПЭ, обусловленных лечением, и снижать качество жизни больного. В этом случае, при отсутствии достаточной информированности пациента о течении АГ и ее возможных осложнениях, следует ожидать низкую приверженность лечению. При этом с увеличением количества АГП и кратности их приема увеличивается вероятность побочных явлений, и приверженность лечению, соответственно, снижается.

Вместе с тем, приверженность терапии увеличивается при назначении фиксированных комбинаций (ФК) АГП. Было показано, что использование в реальной практике у больных неосложненной АГ фиксированных низкодозовых комбинаций АГП позволяет достичь целевых уровней АД у 65% больных по сравнению с обычной ступенчатой терапией (53%) [10]. Результаты настоящего исследования также продемонстрировали, что использование ФК обеспечивает упрощение алгоритма лечения, что является более приемлемым для больных.

ФК состоит из специально подобранных доз нескольких действующих веществ, сочетание которых в одном АГП обеспечивает максимальные эффективность и безопасность у большинства пациентов. Большинство исследований свидетельствуют о неоспоримых преимуществах ФК в антигипертензивной терапии (АГТ) [11,12]. В сравнительно недавно опубликованном мета-анализе, результаты исследований по изучению роли ФК в клинической практике подтверждают известные аддитивные антигипертензивные эффекты ФК и демонстрируют улучшение приверженности [12].

Преимущества ФК можно суммировать следующим образом:

- простота назначения и процесса титрования дозы;
- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинацию;
- снижение частоты ПЭ за счет небольшой дозы препаратов, входящих в состав комбинации;
- уменьшение стоимости лечения. Назначение ФК всегда дешевле, чем назначение двух компонентов, входящих в ФК, по отдельности в тех же дозах.

История развития комбинированной терапии в виде ФК прослеживается с начала 60-х годов прошлого века. На первом этапе в истории ФК использовались комбинации, содержащие производные раувольфии + гидралазин + гидрохлортиазид (Гхт); α -метилдопа + Гхт; Гхт + калий-сберегающий диуретик (Д). На втором этапе (70-е – 80-е годы прошлого столетия) использовались комбинации Д в высоких или средних дозах с β -адреноблокаторами (β -АБ) или препаратами центрального действия (ЦД). В дальнейшем, в связи с появлением новых классов препаратов, популярность комбинированных существенно снизилась. На смену комбинированной терапии пришла тактика дифференцированного выбора лекарств с применением их в максимальных дозах в режиме монотерапии. Однако в связи с недостаточной эффективностью монотерапии, а также появлением ПЭ, тактика лечения АГ вновь изменилась в пользу комбинированной терапии.

Третий этап характеризуется появлением низкодозовых ФК АГП в конце 90-х годов прошлого века. Эти ФК, не содержащие Д или содержащие их в низких дозах, состоят либо из антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), либо АК дигидропиридинового ряда (дАК) и β -АБ.

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ подробно описано, что комбинации АГП могут быть рациональными, возможными и нерациональными. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + Д; блокатор рецепторов АТ₁ (БРА) + Д; ИАПФ + АК; БРА + АК; дАК + β -АБ; АК + Д; β -АБ + Д; β -АБ + α -АБ. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дАК и недигидропиридинового АК (ндАК), ИАПФ + β -АБ, БРА + β -АБ, ИАПФ + БРА, α -АБ с ИАПФ, БРА, АК, Д. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГТ в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Однако сделать выбор в пользу такого сочетания лекарственных средств допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций. На практике больным АГ с ИБС и/или ХСН, одновременно назначаются ИАПФ и β -АБ. Однако, как правило, в таких ситуациях назначение β -АБ происходит главным образом из-за наличия ишемической болезни сердца или хронической сердечной недостаточности (ИБС или ХСН), т. е. по самостоятельному показанию.

К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препара-

тов и/или усиливаются ПЭ при их совместном применении, относятся: сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГП, β -АБ + дАК, ИАПФ + калий-сберегающий Д, β -АБ + препарат ЦД.

Вопрос комбинирования ≥ 3 препаратов еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований по изучению тройной комбинации АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в т.ч. у больных с рефрактерной АГ, только с помощью ≥ 3 и более компонентной АГТ можно достичь целевого уровня АД. К рекомендуемым комбинациям 3 АГП относятся: ИАПФ + дАК + β -АБ; БРА + дАК + β -АБ; ИАПФ + АК + Д; БРА + АК + Д; ИАПФ + Д + β -АБ; БРА + Д + β -АБ; дАК + Д + β -АБ [4].

Рациональная комбинированная терапия с помощью ФК должна отвечать ряду обязательных условий:

- безопасность и эффективность компонентов;
- разные, но взаимодополняющие, механизмы действия;
- более высокая эффективность по сравнению с монотерапией каждым из компонентов;
- сбалансированность препаратов по биодоступности и продолжительности действия;
- уменьшение количества нежелательных ПЭ;
- усиление органопротективных свойств;
- воздействие на универсальные механизмы повышения АД.

Целесообразность низкодозовой комбинированной АГТ, особенно у пациентов с высоким риском развития ССО, подтверждается как международными [3], так и национальными рекомендациями [4] по лечению АГ.

Препарат Логимакс® (АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) представляет собой комбинацию двух современных, эффективных АГП – дАК фелодипина, избирательно действующего на прекапиллярные сосуды, и селективного β_1 -АБ метопролола сукцината с замедленным высвобождением. Препарат известен достаточно давно, хотя и недостаточно широко используется в России. Многочисленные данные свидетельствуют не только о теоретической обоснованности, но и практической ценности вазоселективного дАК фелодипина и селективного β_1 -АБ метопролола сукцината в дозах 5 мг и 50 мг, соответственно. Компоненты этой ФК хорошо изучены в многоцентровых, клинических исследованиях.

Так, в исследованиях HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [13], MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) [14], MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) [15], BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering

Asymptomatic Plaque Study)[16], ELVA (Effect of Long-term treatment of metoprolol CR/XL on surrogate Variables for Atherosclerotic disease) [17] хорошо показаны эффекты метопролола сукцината с замедленным высвобождением:

- стабильный контроль АД в течение 24 ч при приеме 1 раз в сут.;
- достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, в т.ч. при ХСН;
- выраженное кардиопротективное действие при лечении и профилактике инфаркта миокарда;
- отсутствие влияния на углеводный и липидный обмен;
- доказанный антиатеросклеротический эффект.

В свою очередь, АК фелодипин по доказательной базе занимает одну из лидирующих позиций не только в своем классе, но и среди всех АГП. В клинических исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [18], V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) [19], STOP-HYPERTENSION-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [20] установлено, что фелодипин характеризуется снижением общего периферического сосудистого сопротивления и нагрузки на миокард; увеличением сердечного выброса в покое и физической нагрузке; повышением толерантности к физической нагрузке; значимым регрессом ГЛЖ; улучшением реологических свойств крови; 24-часовым контролем АД при однократном применении в сут.; а также высокой эффективностью и хорошей переносимостью при всех стадиях АГ, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний; эффективность при часто сопутствующих АГ состояниях, таких как ИБС, сахарный диабет, облитерирующий эндартериит

Комбинированное воздействие фелодипина и метопролола на гемодинамику дает дополнительный положительный эффект по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности. Например, рефлекторная тахикардия, вызываемая фелодипином, может быть предотвращена метопрололом, а снижению сердечного выброса вследствие приема метопролола может препятствовать фелодипин [21].

Возможное увеличение периферического сопротивления сосудов, вызываемое β -АБ, может быть легко компенсировано воздействием на этот параметр АК [22].

Дополнительное назначение фелодипина больным АГ, принимающим β -АБ, включая метопролол, способствует улучшению функции почек. Через 6 нед совместной терапии наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение сопротивления сосудов почек, эти эффекты сохраняются через год после проведенного лечения [23].

Мета-анализ 109 исследований показал, что β -АБ, включая метопролол, и АК дают сходный регресс ГЛЖ [24].

Антигипертензивная эффективность комбинаций фелодипина ER и метопролола сукцината также хорошо известна [25,26].

Исследования большой группы пациентов показали, что комбинация фелодипин + метопролол эффективна у 84,4% пациентов [27]. В то же время, антигипертензивная эффективность Логимакса® была более выражена как по сравнению с отдельными его компонентами, так и с другими основными АГП.

Компоненты Логимакса® объединены в новую уникальную систему высвобождения активного вещества, обеспечивающую 24-часовую эффективность и снижающую вероятность ПЭ, зависимость от максимальной концентрации препарата в плазме. Во всех исследованиях по оценке Логимакса® измерения АД проводили через 24 ч после приема препарата. Эти измерения показывают, что Логимакс®, назначенный один раз в сут., сохраняет свою эффективность в интервале между приемами.

В 3-х исследованиях пациентов наблюдали в течение 1-2 лет. Данные этих наблюдений показали, что оптимальный эффект АГТ комбинацией фелодипин + метопролол обычно достигается на первом месяце лечения и количество больных, у которых удалось добиться целевого снижения АД, превышало 90% [28-30].

Во всех долгосрочных исследованиях допускалось увеличение дозировок в случае недостаточного снижения АД. В конце лечения целевого уровня АД достигали 49-70% пациентов при приеме комбинации фелодипин + метопролол в самых низких дозировках; у 23-30% понадобилось увеличение доз и у 7-25% пациентов при отсутствии противопоказаний назначали дополнительную терапию Гхт (12,5-25 мг/сут.) [31,32].

Переносимость обоих препаратов — фелодипина длительного высвобождения (ER — Extended Release) и метопролола сукцината с кинетикой нулевого порядка (ЗОК — Zero-Order Kinetics) анализировали во многих работах. Картина ПЭ для традиционных лекарственных форм фелодипина и метопролола, в основном, сходна с таковой для лекарственных форм с контролируемым высвобождением препарата [33].

Результаты сравнительных исследований показывают, что общая картина ПЭ у пациентов, принимавших комбинацию фелодипин + метопролол, аналогична картине ПЭ, наблюдаемой при монотерапии фелодипином и метопрололом. Большая часть из них оценивается как легкие [29,31]. В целом, наиболее часто встречающимися ПЭ при приеме фелодипина и комбинации фелодипин + метопролол были периферический отек и приливы, в то время как у больных, принимавших метопролол, наиболее часто наблюдались такие ПЭ, как головокружение, утомляемость и респираторные инфекции. Клинически значимые изменения лабораторных параметров или веса тела не были отмечены ни в одной из трех групп испытуемых [29,32,34].

В длительных (1-2 года) наблюдениях [28-30] отмечается, что ПЭ появляются большей частью в первые 3-6 мес. терапии Логимаксом® с последующим уменьшением.

В современных условиях весьма важной является фармакоэкономическая характеристика применения того или иного лекарственного препарата. Ретроспективный фармакоэкономический анализ, выполненный в Швеции, показал, что для лечения АГ легкой и средней степени тяжести комбинация фелодипин + метопролол более выгодна экономически, чем монотерапия эналаприлом [35]. Общая стоимость (средняя стоимость препарата + медицинское обслуживание пациента) 6-недельного курса была примерно одинаковой в обеих группах: 2379 шведских крон (шв крон) для комбинации фелодипин + метопролол и 2360 шв крон для эналаприла, в ценах 1997г. Однако, в расчете стоимости снижения АД на 1 мм рт. ст. — 198 шв крон/мм рт.ст. по сравнению с 328 шв. крон/мм рт. ст., и на число пациентов, у которых удалось добиться необходимого уровня диастолического АД (<90 мм рт.ст.), — 3776 шв крон vs 5756 шв крон на пациента, лечение Логимаксом® оказалось более экономически выгодным, чем лечение эналаприлом.

Стоимость препарата — фактор, все чаще подлежащий анализу при лечении всех заболеваний, и поскольку АГ имеет столь широкое распространение, должна лечиться практически постоянно, она поглощает большую часть затрат на здравоохранение. Настоящее исследование выявило большую экономическую эффективность Логимакса® по сравнению с эналаприлом при расчете на снижение АД на 1 мм рт.ст.

Таким образом, ФК фелодипин ER/метопролола сукцинат ЗОК дает стабильный антигипертензивный эффект у 90% больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими нарушениями, снижает подъем АД в утренние часы, способствует нормализации суточного профиля АД, уменьшает частоту сердечных сокращений и достоверно улучшает систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Являясь метаболически нейтральным, препарат хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных мягкой и умеренной АГ, в т.ч. с сопутствующими метаболическими нарушениями.

В заключение следует отметить, что использование ФК и более простых алгоритмов лечения у больных АГ является оправданным и весьма обещающим с позиции повышения приверженности. Вместе с тем, недавние обзоры, обсуждающие препятствия на пути внедрения рекомендаций, основанных на доказательствах, в реальную практику, показали, что это длительный и сложный процесс [36,37], и что придется еще не раз вернуться к обсуждению этих вопросов, в т.ч. использования ФК и повышения приверженности пациентов АГТ.

Литература

1. Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
2. Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157 (21): 2413-46.
3. 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
4. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М.: “Силицей-Полиграф” 2008.
5. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-51.
6. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
7. Domino FJ. Improving adherence to treatment of hypertension. *Am Fam Physician* 2005; 71: 2089-90.
8. Schroeder K, Fahey TK, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized control trails. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-32.
9. Mitka M. Research probes details of poor adherence in antihypertension drug therapy *JAMA* 2007; 298: 2128.
10. Feldman R, Zou G, Vavdervoort, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension/ A cluster randomized, controlled trial. *Hypertens* 2009; 53: 646-53.
11. Neutel JB. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2389-401.
12. Bangalore S, Kamalallannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication adherence: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 120: 713-9.
13. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
14. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259(13): 1976-82.
15. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
16. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721-6.
17. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572-7.
18. Hansson L, Zanchetti A, for the HOT study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997; 6: 313-7.
19. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with. *Circulation* 1997; 96: 856-63 enalapril. V-Heft III
20. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
21. Dahlof B, Hoesie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a new once-daily felodipine-metoprolol combination compared with each component alone. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 22-9.
22. Trenkwalder P, Elmfeldt D. Improving the therapeutic balance between efficacy and tolerability in antihypertensive drugs – the rationale and benefits of combining felodipine and metoprolol. *J Hum Hypertens* 1995; 9 Suppl. 2: 37-42.
23. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M. Effects of intensified blood-pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension: addition of felodipine or ramipril to long-term treatment with beta-blockade. *Am J Hypertens* 1995; 8: 113-23.
24. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
25. Freeling P, Davis RH, Goves JR, et al. Control of hypertension in elderly patients with felodipine and metoprolol: a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 459-64.
26. Jennings GL, Sudhir K, Laufer E. Assessment of effects of two anti-hypertensive regimens on overall cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 181-6.
27. Missault LH, Friart A, Van BP. Efficacy, tolerability and quality of life in the Hypertension Optimal Reduction by Treatment Adjustments – trial (abstract). *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 68.
28. Dahlof B, Jonsson L, Borgholst O, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 37-45.
29. Dahlof B, Hoesie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of metoprolol and felodipine in comparison with the individual substances in monotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 910-6.
30. Klein G, German MC, Study Group. Combination therapy with felodipine and metoprolol compared with captopril and hydrochlorothiazide. *Blood Press* 1998; 7: 308-12.
31. Berger A, Chima P, Dawes M, et al. A fixed combination of felodipine 5mg and metoprolol 50mg compared with double doses of the individual components as antihypertensive therapy. *J Drug Dev* 1992; 4: 199-206.
32. Hoesie J, Dahlof B, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tablet. *Blood Press* 1993; 2 Suppl 1: 46-50.
33. Todd PA, Faulds D. Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 1992; 44: 251-77.
34. Hoffmann J. Comparison of a felodipine-metoprolol combination tablet vs each component alone as antihypertensive therapy. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 30-6.
35. Andersson F, Kartman B, Andersson OK. Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (Logimax) and enalapril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 833-46.
36. Glasgow RE, Emmons KM. How we can increase translation of research into practice? Type of evidence needed. *Ann Rev Publ Health* 2007; 28: 413-33.
37. Frankle AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Making* 2008; 8: 38 (1-11).

Поступила 30/07-2009