

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Беляева О.Д., Баженова Е.А.*, Большакова О.О., Березина А.В., Беркович О.А., Ан-Нахар Х.А., Баранова Е.И.
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова
Росздрава, кафедра факультетской терапии им.Г.Ф.Ланга

Повышение артериального давления остается одним из наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска. Более 50% населения старше 65 лет в индустриально развитых странах страдают артериальной гипертензией. Большинство клинических исследований, проводившихся в последние десятилетия, доказали целесообразность и безопасность агрессивного подхода к контролю артериального давления.

Современная стратегия лечения артериальной гипертензии предполагает уже на начальном этапе использование двух и более лекарственных препаратов. В настоящее время не вызывает сомнений, что для достижения целевого уровня артериального давления большинству пациентов требуется назначение более одного препарата. Так, в исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) лишь 1/3 пациентов достигла целевого уровня артериального давления на фоне применения монотерапии, остальным потребовалась комбинированная терапия, причем максимальное количество антигипертензивных препаратов в этом исследовании достигло 5[1]. В связи с этим, появление и распространение фиксированных комбинаций лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии приобретает все большее значение.

Использование двух препаратов, принадлежащих к различным антигипертензивным классам, имеет большое количество потенциальных преимуществ. Это связано с тем, что артериальная гипертензия — гетерогенное заболевание, поэтому комбинированная терапия увеличивает вероятность терапевтического ответа у каждого конкретного пациента. При рациональной комбинации два препарата могут не только дополнять друг друга, но и обладать синергизмом действия. Поскольку два препарата проявляют свое антигипертензивное действие за счет различных механизмов, можно ожидать более мягкого начала эффекта и более длительного действия. В связи с тем, что комбинированная терапия требует, как правило, применения более низких доз, можно ожидать уменьшения частоты побочных эффектов. Более того, комбинация лекарственных средств может способствовать нивелированию побочных эффектов друг друга. Классическими примерами являются, например, предупреждение гипокалиемии, вызываемой тиазидовым диуретиком, одновременным назначением иАПФ или уменьшение тахикардии на фоне применения антагониста кальция с использованием β -адреноблокатора.

Установлено, что различные механизмы действия могут способствовать проявлению и потенцированию положительных эффектов, не связанных с антигипертензивным действием и обуславливающих дополнительную органопroteкцию. Так, в ряде исследований установлено, что сочетание ингибитора ренин-ангиотензиновой системы с блокаторами медленных кальциевых каналов недигидропиридинового ряда способствует более выраженной регрессии гипертрофии левого желудочка, чем монотерапия одним из этих препаратов. Эта же комбинация существенно уменьшает выраженность микроальбуминурии [2,3].

Фиксированные комбинации, как правило, требуют однократного приема в течение суток, что способствует повышению приверженности больных к лечению. По-видимому, титрование и подбор дозы при назначении фиксированных комбинаций представляют менее сложную задачу и способствуют уменьшению визитов к врачу. Можно также ожидать более быстрого достижения эффекта.

С учетом этих данных, была сформулирована цель данной работы: сравнить эффективность и переносимость "традиционной" антигипертензивной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и диуретиком с комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора кальциевых каналов, и оценить влияние этих препаратов на показатели углеводного и липидного обменов у пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением.

Материал и методы

Набор больных проводился в соответствии со следующими критериями включения/не включения в исследование.

Критерии включения больных в исследование:

- гипертоническая болезнь I и II стадии;
- артериальная гипертензия 1-й и 2-й степеней;
- наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин);
- возраст больных от 35 до 55 лет;
- отсутствие регулярной антигипертензивной терапии;
- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- гипертоническая болезнь III стадии;

Таблица 1

Характеристика пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, получавших комбинированную антигипертензивную терапию

Показатель	Группа 1 (Диротон + гипотиазид)	Группа 2 (Диротон + нормодипин)	Группа 3 (Экватор)
Возраст, лет	52,3±1,5	48,8±5,6	48,8±1,7
ИМТ, кг/м ²	32,9±2,1	33,4±1,9	33,8±1,1
ОТ, см	99,7±8,9	110,4±13,1	106,5±2,2
ОТ/ОБ	0,88±0,48	0,99±0,07	0,94±0,16
САД, мм рт. ст.	150,7±6,3	147,7±4,8	148,9±3,2
ДАД, мм рт. ст.	95,2±4,4	92,2±3,3	92,1±1,9
ЧСС/мин	73,6±2,3	71,9±2,4	72,6±1,2
Глюкоза, моль/л	5,98±0,61	6,01±0,33	6,29±0,57
Мочевая кислота, моль/л	0,334±0,011	0,326±0,011	0,321±0,008
ОХС, ммоль/л	6,19±1,04	5,64±1,1	5,59±0,25
лептин, ng/ml	46,4±1,7	43,2±1,2	45,7±0,7
ФНО-α, pg/ml	44,5±7,4	42,7±8,2	46,7±10,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,52	1,10±0,41	1,15±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,07±0,82	3,66±0,58	3,70±0,21
ТГ, ммоль/л	1,43±0,37	2,01±0,71	1,77±0,19

Обозначения: ОБ – окружность бедер; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды.

- артериальная гипертензия 3-й степени;
- вторичная артериальная гипертензия;
- значимая сопутствующая патология, требующая постоянной или длительной терапии, эффекты которой могли оказать влияние на результаты исследования;
- противопоказания к применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, гидрохлортиазида, блокаторов медленных кальциевых каналов;
- отказ больного от участия в исследовании.

В исследовании приняли участие 60 пациентов с гипертонической болезнью и абдоминальным ожирением, не получавших ранее регулярной антигипертензивной терапии, из них 43 женщины и 17 мужчин. У всех пациентов имелась артериальная гипертензия 1-2-й степени. Возраст больных варьировал от 35 до 55 лет (в среднем – 49,3±4,4 года). Наличие абдоминального ожирения определяли измерением окружности талии в соответствии с критериями Международной диабетологической федерации (IDF, 2005). Окружность талии, в среднем, составила у мужчин 106,6±2,2 см и у женщин 98,6±9,7 см.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: масса тела/рост² (кг/м²). Согласно значениям индекса массы тела, 30% больных имели избыточную массу тела, 43,3% больных имели ожирение 1-й степени и 26,7% больных имели ожирение 2 степени. В среднем ИМТ составил 33,8±1,1 кг/м². Исходно средний уровень артериального давления составил 148,9±3,2/92,1±1,9 мм рт. ст. Помимо общеклинического исследования, у всех больных оценивали основные биохимические показатели – уровень креатини-

на, калия, мочевой кислоты, глюкозы натощак. Показатели липидного спектра сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Уровни лептина, инсулина и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы фирмы DRG, США). С-реактивный белок определяли количественным турбидиметрическим методом.

Измерение артериального давления по методу Н.С.Короткова осуществляли в соответствии с рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003) и Рекомендациями экспертов ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004). Кроме того, все больные вели дневники самоконтроля артериального давления. По окончании периода наблюдения оценивали антропометрические показатели, уровень артериального давления по данным измерений на приеме у врача и дневникам самоконтроля, а также повторно оценивали биохимические параметры.

Результаты

После первичного осмотра и обследования больные были рандомизированы на три группы для получения комбинированной антигипертензивной терапии. Пациентам 1-й группы было назначено лечение иАПФ – лизиноприлом (диротон, “Гедеон Рихтер”, Венгрия) в дозе 10 мг в сутки в сочетании с диуретиком гидрохлортиазидом 12,5 мг в сутки. Больные 2-й группы получали терапию диротонном в сочетании с амлодипином 5 мг в сутки (нормодипин, “Гедеон Рихтер”,

Таблица 2

Показатели артериального давления в группах больных, получавших комбинированную антигипертензивную терапию

Группы больных	САД, мм рт. ст.		ДАД, мм рт. ст.	
	Исходно	24 недели	Исходно	24 недели
Диротон + гипотиазид (n=19)	147,7±3,4	129,1±1,4*	91,8±2,4	84,3±2,8*
Диротон + Нормодипин (n=19)	151,3±1,9	128,0±1,5*	93,9±1,5	80,6±1,9*
Экватор (n=20)	153,5±2,9	126,3±0,9*	92,0±2,3	77,5±0,9*

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление; * – различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями.

Венгрия). Пациенты 3-й группы принимали фиксированную комбинацию лизиноприла (10 мг) и амлодипина (5 мг) – препарат Экватор (“Гедеон Рихтер”, Венгрия). Длительность наблюдения составила 24 недели. У всех пациентов оценивали эффективность и переносимость лечения.

Необходимо отметить, что пациенты всех обследованных групп не отличались по основным демографическим и антропометрическим параметрам, а также по исходному уровню артериального давления и биохимических показателей (табл. 1).

У большинства обследованных пациентов (73%) исходно уровень глюкозы сыворотки крови натошак свидетельствовал о наличии нарушения толерантности к углеводам. При проведении обследования у двух больных был впервые диагностирован сахарный диабет, в связи с чем им были даны соответствующие рекомендации, и в дальнейшем исследовании они участия не принимали. У 66% больных наблюдалось повышение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, у 58% – высокие показатели уровня триглицеридов. У 43% пациентов отмечено снижение содержания в крови липопротеинов высокой плотности. Таким образом, у всех обследованных пациентов были выявлены критерии метаболического синдрома.

Большинство пациентов, получавших комбинированную антигипертензивную терапию, отметили хорошую субъективную переносимость применявшихся препаратов. Среди имевших место побочных эффектов следует отметить сухой кашель, обусловленный, по-видимому, приемом ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла. Из 58 пациентов, принимавших лизиноприл, кашель отметили пять человек (8,6%), но ни в одном из этих случаев не потребовалось прекращения терапии. У одной пациентки на третий день приема комбинации лизиноприла и амлодипина возникла кожная аллергическая реакция в виде крапивницы, что потребовало отмены этих препаратов и назначения ей альтернативного лечения.

Из нежелательных явлений, обусловленных применением блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина, следует отметить появление отеков нижних конечностей, которые возникли у шести пациентов, причем одной из них потребовалась отмена препарата через месяц терапии. Необходимо подчеркнуть, что отеки нижних конечностей беспокоили только

больных, принимавших диротон и нормодипин отдельно, и не возникали в группе больных, получавших фиксированную комбинацию этих препаратов – препарат Экватор. Все пациенты, получавшие фиксированную комбинацию лизиноприла и амлодипина отметили удобство применения и хорошую субъективную переносимость препарата – в этой группе не было зарегистрировано ни одного побочного эффекта, выраженность которого привела бы к отмене лечения.

Через полгода применения комбинированной терапии “офисное” АД нормализовалось у 39 больных (67%). Неполный эффект, то есть снижение артериального давления более чем на 10% от исходного уровня, был отмечен у 16 (27,5%) больных. У трех пациентов было зарегистрировано отсутствие антигипертензивного эффекта (у двоих из группы, получавшей сочетание лизиноприла с гидрохлортиазидом, и у одного пациента, принимавшего сочетание лизиноприла с амлодипином).

Через 24 недели уровень артериального давления достоверно снизился у больных всех групп (табл. 2).

Несмотря на то, что во всех группах больных, получавших антигипертензивную и заместительную гормональную терапию, были выявлены статистически достоверные изменения среднего “офисного” АД, дальнейший анализ с использованием рангового непараметрического Н-теста показал, что степень изменений этих параметров была различной в исследуемых группах. Эти различия касались динамики диастолического АД в группе больных, получавших Экватор, по сравнению с двумя другими группами. При анализе динамики уровня диастолического АД через полгода терапии оказалось, что максимальные изменения этого показателя отмечались у больных, получавших Экватор. Сочетание лизиноприла с гидрохлортиазидом также способствовало снижению диастолического АД, однако степень этого снижения была достоверно меньшей по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,01$). Различий в степени снижения систолического артериального давления между группами выявлено не было.

Важным требованием к современной антигипертензивной терапии является отсутствие негативного влияния на липидный профиль, обмен глюкозы, электролитный состав крови. Это требование приобретает особенную актуальность для обследованных нами пациентов с абдоминальным ожирением

Таблица 3

Показатели липидного спектра крови и некоторых биохимических параметров на фоне применения комбинированной антигипертензивной терапии

Группа/ Показатель	Диротон+гипотиазид		Диротон+нормодипин		Экватор	
	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели	Исходно	Через 24 недели
ОХС ммоль/л	6,19 ±1,04	6,21 ± 0,12	5,64 ±1,1	5,48 ±0,22	5,59 ±0,25	5,11 ±0,14
ХСЛПВП ммоль/л	1,23± 0,52	1,43 ± 0,05	1,10 ±0,41	1,30 ± 0,07	1,15 ±0,10	1,48 ± 0,07
ХСЛПНП ммоль/л	4,07 ±0,82	3,78 ± 0,20	3,66 ±0,58	3,65 ± 0,19	3,70 ±0,21	3,13 ± 0,05
ТГ ммоль/л	1,43 ±0,37	1,27 ± 0,09	2,01 ±0,71	1,30 ± 0,08	1,77 ±0,19	1,52 ±0,10
Глюкоза ммоль/л	5,98 ±0,61	5,07 ± 0,09	6,01 ±0,33	4,89 ± 0,16	6,29 ±0,57	4,75 ± 0,08
Креатинин ммоль/л	0,079 ± 0,001	0,076 ±0,001	0,079 ±0,002	0,078 ± 0,002	0,081 ± 0,002	0,080 ± 0,001
Мочевая кис- лота ммоль/л	0,334 ± 0,011	0,355 ±0,011	0,326 ±0,011	0,318 ± 0,011	0,321 ± 0,008	0,307 ± 0,072

и другими проявлениями метаболического сердечно-сосудистого синдрома. В связи с этим, следующим этапом работы была оценка влияния антигипертензивного лечения на липидный состав крови, на ряд основных биохимических параметров, а также на индекс инсулинорезистентности и уровень некоторых адипоцитокинов. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Поскольку обследованные нами пациенты имели абдоминальное ожирение, представлялось важным оценить у них уровни некоторых адипоцитокинов и факторов воспаления, и влияние проводимой терапии на эти параметры. Мы проводили определение уровней лептина, ФНО- α и С-реактивного белка. В целом по группе уровень лептина составил $45,4 \pm 1,7$ ng/ml., ФНО- α – $43,7 \pm 9,9$ пг/мл, уровень С-реактивного белка – $4,87 \pm 1,81$ мг/л. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную связь между уровнем ФНО- α и ОТ/ОБ ($r=0,2$; $p=0,005$), Между уровнем ФНО- α и ХСЛПВП была выявлена достоверная отрицательная связь ($r=-0,2$; $p=0,004$). Также была выявлена достоверная связь между уровнем ЛН, ИМТ и ОТ ($r=0,49$; $p=0,0001$, $r=0,25$; $p=0,0001$, соответственно). Среднее значение уровня инсулина у мужчин составило $16,9 \pm 2,3$ мМЕ/мл, у женщин – $18,1 \pm 1,0$ мМЕ/мл ($p>0,05$). На фоне проводимой терапии мы не выявили значимых изменений этих показателей ни в одной из групп.

Обсуждение

В конце прошлого – начале нынешнего века европейские и американские рекомендации по лечению артериальной гипертензии предлагали начинать терапию с назначения тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов, и в течение длительного времени именно эта комбинация считалась “традиционной” и была наиболее популярной среди врачей всего мира. Между тем, согласно статистическим данным,

в последнее десятилетие все более часто назначаемыми антигипертензивными препаратами становятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы медленных кальциевых каналов [7-9].

Это связано, главным образом, с тем, что в последние годы произошло смещение акцентов в отношении целей терапии артериальной гипертензии. В настоящее время основные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, а также по профилактике сердечно-сосудистых осложнений постулируют, что у больных артериальной гипертензией основной целью лечения является максимально возможное уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний, для чего необходимо не только снижение повышенного артериального давления, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска. Поскольку артериальная гипертензия часто сочетается с другими факторами риска – дислипидемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом – крайне важно, чтобы снижение артериального давления не сопровождалось негативным влиянием антигипертензивных препаратов на метаболизм углеводов и липидов.

В течение длительного времени диуретик считался препаратом выбора при добавлении к средствам, блокирующим ренин-ангиотензиновую систему, для достижения целевого уровня артериального давления. Однако литературные данные свидетельствуют о том, что совместное применение ингибитора АПФ или антагониста рецепторов ангиотензина II с блокатором медленных кальциевых каналов приводит к столь же выраженному снижению АД, как и ставшее привычным сочетание блокатора РАС с тиазидным диуретиком [12, 13, 11].

Совместное назначение антагониста кальция с ингибитором АПФ представляет собой эффектив-

ную комбинацию антигипертензивных средств, поскольку эти препараты обладают различными механизмами действия. Кроме того, известно, что изолированное применение блокаторов кальциевых каналов, являющихся мощными вазодилататорами, может привести к рефлекторной активации симпатической нервной и ренин-ангиотензиновой систем, что сопровождается увеличением активности ренина плазмы и продукции ангиотензина II. Следовательно, одновременное назначение препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы, способствует не только устранению нежелательных эффектов антагонистов кальция, но и создает дополнительные предпосылки для эффективности ингибиторов АПФ [10, 11]. Как известно, антагонисты кальция и блокаторы РАС нейтральны в отношении уровня холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности. При этом препараты, блокирующие РАС, способствуют уменьшению инсулинорезистентности и препятствуют развитию сахарного диабета [14, 16, 15, 11].

Еще в 2005 году были опубликованы результаты исследования ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes in the Blood Pressure Lowering Arm), в котором участвовали около 20 000 пациентов. Это исследование продемонстрировало, что комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина оказалась более эффективной в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, чем “традиционное” сочетание бета-адреноблокатора и тиазидного диуретика, несмотря на одинаковую степень снижения артериального давления [6]. Так, сочетанное применение периндоприла и амлодипина способствовало снижению частоты развития сахарного диабета на 32%, инсульта — на 23%, сердечно-сосудистой смертности — на 24% по сравнению с альтернативной терапией.

В марте 2008 года на 57-й ежегодной сессии Американской коллегии кардиологов были представлены результаты крупного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), в ходе которого проводилось сравнение эффективности двух видов комбинированной антигипертензивной терапии в отношении основных сердечно-сосудистых событий более чем у 10 000 пациентов. Это исследование было прекращено досрочно, поскольку комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента беназеприла и антагониста кальция амлодипина оказалась значительно более эффективной, чем “традиционное” сочетание беназеприла с диуретиком гидрохлортиазидом. Согласно результатам этого исследования, через 36 месяцев уровень артериального давления достиг целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.) у 75% больных в обеих

группах. При этом применение комбинации беназеприла с амлодипином приводило к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный/ нефатальный инфаркт миокарда или инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, операция реваскуляризации миокарда) на 20% по сравнению с терапией, основанной на сочетании беназеприла с диуретиком [4,5].

В настоящем исследовании планировалось оценить антигипертензивный эффект и влияние на метаболические параметры различных форм комбинированной терапии у пациентов, страдающих артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением и, следовательно, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, предполагалось оценить эффективность и переносимость фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора медленных кальциевых каналов, сравнительно недавно появившейся на Российском фармацевтическом рынке.

У всех пациентов, получавших комбинированную терапию, было зарегистрировано снижение артериального давления, однако антигипертензивный эффект был более выражен в группах больных, получавших сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с блокатором кальциевых каналов. Следует еще раз подчеркнуть, что в группе больных, получавших фиксированную комбинацию этих препаратов, отмечалось минимальное число побочных эффектов, выраженность которых ни в одном из случаев не потребовало отмены терапии, в отличие от двух других групп пациентов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ни одна из форм терапии не оказала неблагоприятного влияния на показатели липидного профиля и другие биохимические параметры. Тем не менее, следует помнить, что длительность наблюдения была весьма небольшой и составила всего 24 недели. Между тем, хорошо известно, что длительное применение гидрохлортиазида, даже в сочетании с блокаторами системы ренин-ангиотензин-альдостерон, оказывает негативное влияние на уровень липопротеинов, а также способствует развитию сахарного диабета.

Таким образом, полученные результаты еще раз подтверждают высокую антигипертензивную активность и метаболическую нейтральность сочетанного применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокатора медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, что позволяет использовать эту комбинацию у пациентов с метаболическим синдромом. Ставшая в последнее время доступной фиксированная комбинация этих препаратов позволяет существенно повысить приверженность больных к лечению.

Литература

1. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension; principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial// Lancet 1998; 351: 1755-1762.
2. Bakris G.L. Combined therapy with a calcium channel blocker and an angiotensin II type 1 receptor blocker// J Clin Hypertens 2008; 10 (1 suppl 1): 27-32.
3. Sharma S.K., Ruggenti P., Remuzzi G. Managing hypertension in diabetic patients – focus on trandolapril/verapamil combination// Vascular Health and Risk Management 2007; 3(4): 453-465.
4. Stanton T., Reid J.L. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension// J Hum Hypertens 2002; 16: 75-78.
5. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., Dahluf B., Pitt B., Shi V., Hester A., Gupta J., Gatlin M., Velazquez E.J. for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients// N Engl J Med 2008; 359: 2417-2428.
6. Dahluf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre, randomised controlled trial// Lancet 2005; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
7. Nelson C.R., Knapp D.A. Trends in antihypertensive drug therapy of ambulatory patients by US office-based physicians// Hypertension 2000; 36: 600-603.
8. Knight E.L., Glynn R.J., Levin R., et al. Failure of evidence-based medicine in the treatment of hypertension in older patients// J Gen Intern Med 2000; 15: 702-709.
9. Saseen J.J., MacLaughlin E.J., Westfall J.M. Treatment of uncomplicated hypertension: are ACE inhibitors and calcium channel blockers as effective as diuretics and beta-blockers?// J Am Board Fam Pract 2003; 16 (2): 156-164.
10. Stanton T., Reid J.L. Fixed dose combination therapy in the treatment of hypertension// J. Human Hypertension 2002; 16: 75-78.
11. Gojanovic B., Feihl F., Liaudet L. et al. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: a rational and effective means for treating hypertension// JRAAS 2008; 9: 1-9.
12. Agrawal R., Marx A., Haller H.. Efficacy and safety of lercanidipine versus hydrochlorothiazide as add-on to enalapril in diabetic populations with uncontrolled hypertension// Hypertens 2006; 24: 185-92.
13. Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension// Clin Ther 2007; 29: 279-289.
14. Jandeleit-Dahm K.A., Tikellis C., Reid C.M. et al. Why blockade of the renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes// J Hypertens 2005; 23: 463-473.
15. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of anti-hypertensive drugs: a network meta-analysis// Lancet 2007; 369: 201-207.
16. Bakris G., Molitch M., Hewkin A. et al. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome// Diabetes Care 2006; 29: 2592-2597.

Поступила 31/07 – 2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: bazhenova@pisem.net

[Беляева О.Д. – докторант, ст.н.сотр. института ССЗ, Баженова Е.А. (*контактное лицо) – докторант, Большакова О.О – ст.н.сотр. института ССЗ, Березина А.В. – ст.н.сотр. института ССЗ, Беркович О.А. – профессор кафедры факультетской терапии, Баранова Е.И. – профессор кафедры факультетской терапии].