

КОМБИНАЦИЯ ИНГИБИТОРА АПФ С АГОНИСТОМ I₁-ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Недогода С. В.

Количество больных с метаболическим синдромом и ожирением прогрессивно увеличивается. Особенности артериальной гипертензии при ожирении являются активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатико-адреналовой системы (САС), наличие воспаления, раннее и выраженное поражение органов-мишеней, что необходимо учитывать при выборе рациональной антигипертензивной терапии. Помимо этого, комбинированная антигипертензивная терапия должна позитивно влиять на вес пациента, улучшать чувствительность тканей к инсулину, метаболический профиль (углеводный и липидный обмен). Одним из путей решения поставленных задач является назначение комбинации периндоприла и моксонидина, которая обладает синергетическим эффектом в отношении достижения целевого уровня артериального давления, органопroteкции, подавления гиперактивации САС и инсулинорезистентности.

Российский кардиологический журнал 2016, 12 (140): 103–108
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-103-108>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, инсулинорезистентность, периндоприл, моксонидин.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Недогода С. В. — д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии и эндокринологии.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nedogodasv@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АИР — агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов, АК — антагонисты кальция, ГЛЖ — гипертрофия миокарда левого желудочка, ГХТЗ — гидрохлортиазид, Д — диуретики, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, САС — симпатико-адреналовая система.

Рукопись получена 21.11.2016

Рецензия получена 23.11.2016

Принята к публикации 30.11.2016

COMBINATION OF ACE INHIBITOR WITH AGONIST OF I₁-IMIDAZOLINE RECEPTORS: NEW OPPORTUNITIES FOR ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

Nedogoda S. V.

The number of patients with metabolic syndrome and obesity is continuously increasing. Specifics of arterial hypertension in obesity is related to activation of renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic system, inflammation, early and prominent target organs damage, which is significant to be considered in rational antihypertensive therapy. Also, combination treatment should positively influence the bodyweight of a patient, improve insuline sensitivity of the tissues and metabolic profile (carbohydrate and lipid metabolism). One of the solutions for this is prescription of combination treatment by perindopril and moxonidine, which is synergetic for the target level of blood pressure achievement, protection of organs, suppression of sympathetic system and insulin resistance.

Russ J Cardiol 2016, 12 (140): 103–108

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-103-108>

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, insulin resistance, perindopril, moxonidine.

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

В настоящее время сочетание блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с антагонистами кальция (АК) или диуретиками (Д) заняло лидирующие позиции среди фиксированных и произвольных антигипертензивных комбинаций [1].

Если посмотреть (рис. 1) на основные механизмы повышения артериального давления (АД), то становится вполне очевидным, что эти комбинации не могут повлиять на два из них — центральные нейрогенные механизмы и высокий сердечный выброс. Неслучайно в последних Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) [2] была повышена роль бета-адреноблокаторов при комбинированной терапии (рис. 2). Это свидетельствует о том, что спектр антигипертензивных комбинаций расширяется и будет расширяться.

Для чего нужна новая комбинация блокаторов РААС с агонистами I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР)?

Количество больных с метаболическим синдромом (МС) и ожирением постоянно увеличивается приблизительно на 1% ежегодно. Так, по данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 года распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [3]. Следовательно, необходимы комбинации антигипертензивных препаратов, которые бы не только эффективно снижали АД, но и благоприятно влияли на основные патогенетические механизмы, как артериальную гипертензию, так и ожирение.

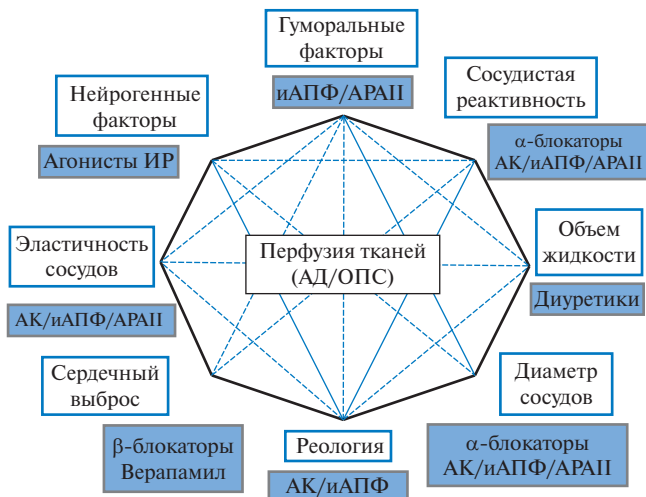
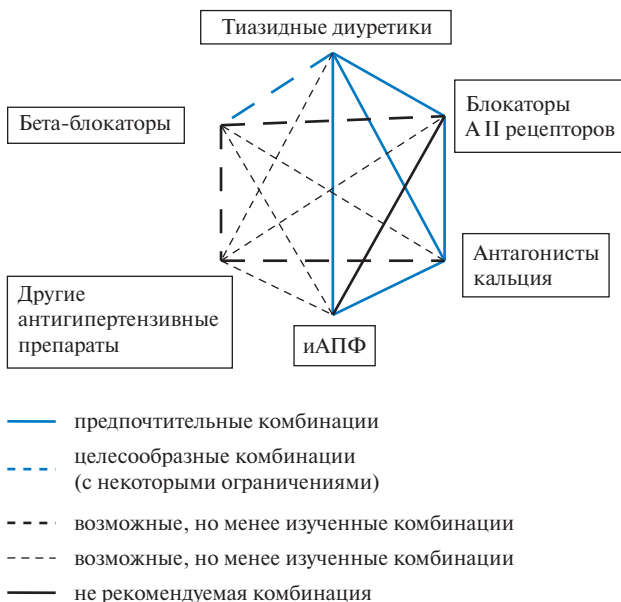


Рис. 1. Механизмы повышения АД.



Authors/Task Force Members et al. Eur Heart J 2013;eurheartj.eht151

Рис. 2. Рекомендации ЕРК/ЕОАГ 2013: возможные комбинации антигипертензивных препаратов.

Особенностями АГ при ожирении являются активация РААС и симпато-адреналовой системы (САС), наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления, связь с гиперсимпатикотонией и лептинорезистентностью, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды). В связи с тем, что активация РААС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение отдается антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, которые могут уменьшить продукцию атерогенных факторов.

При выборе антигипертензивных препаратов у пациентов с ожирением необходимо учитывать их влияние

на вес пациентов при длительном лечении. С этих позиций блокаторы РААС являются наиболее предпочтительными. Бета-блокаторы (за исключением небиволола) обладают антилипазным эффектом и уменьшают термогенез, что приводит к увеличению веса.

Так как при ожирении существенно повышен риск “предиабета”, предпочтительными являются блокаторы РААС и антагонисты кальция, поскольку они не ухудшают и даже могут улучшать чувствительность к инсулину. Бета-блокаторы (кроме небиволола и карведилола) и гидрохлортиазид следует считать лишь дополнительными препаратами и назначать их преимущественно в малых дозах [2]. При использовании диуретиков необходимо исключить появление гипокалиемии, поскольку она ухудшает толерантность к глюкозе.

Таким образом, при лечении АГ у пациентов с МС и ожирением необходимо учитывать ряд специфических требований, предъявляемых к антигипертензивным препаратам [4]. Они должны обеспечивать:

- Достижение целевого АД (моксонидин и периндоприл в многочисленных исследованиях доказали свою гипотензивную эффективность, а периндоприл во многих прямых сравнительных исследованиях был эффективнее других ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и сартанов) [5-10].
- Улучшение прогноза (по данным нескольких мета-анализов терапия, основанная на периндоприле, снижает общую и сердечно-сосудистую смертность) [11-13].
- Предупреждение конверсии в сахарный диабет (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на углеводный обмен) [14-18].
- Уменьшение гиперволемии.
- Кардио-, нефро- и ангиопротекцию (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и альбуминурию, периндоприл обладает мощным разноплановым ангиопротективным действием для сосудов разного калибра) [19-24].
- Стабилизацию/снижение массы тела (моксонидин и периндоприл снижают ИМТ) [25-30].
- Коррекцию метаболических нарушений (моксонидин и периндоприл оказывают благоприятное влияние на липидный обмен) [31-33].
- Положительное влияние на адипокины (лептин, адипонектин) (моксонидин и периндоприл снижают уровень лептина и повышают уровень адипонектина) [14, 25, 34, 35].
- Уменьшение инсулинорезистентности (моксонидин и периндоприл улучшают чувствительность тканей к инсулину [28-30], причем этот эффект моксонидина доказан для разных популяций пациентов с АГ) [27, 36, 37].
- Уменьшение воспаления и прокоагулянтного статуса (периндоприл является одним из лидеров среди препаратов своего класса по снижению уровня

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

СРОЧНО
КУПИРОВАТЬ
КРИЗ

ИЛИ НАЗНАЧИТЬ
ПЛАНОВУЮ
ТЕРАПИЮ



Физиотенз® для экстренных случаев и ежедневного контроля АД¹

- КУПИРУЕТ ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ² • ПРИМЕНЯЕТСЯ В ЕЖЕДНЕВНОЙ ТЕРАПИИ АД³ • РЕКОМЕНДОВАН ПАЦИЕНТАМ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА⁴

ФИЗИОТЕНЗ®

МНН: моксонидин. **Регистрационный номер:** ПН015691/01. **Фармакодинамика:** Моксонидин является гипотензивным средством с центральным механизмом действия. Моксонидин улучшает на 21% индекс чувствительности к инсулину (в сравнении с плацебо) у пациентов с ожирением, инсулин-резистентностью и умеренной степенью артериальной гипертензии. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата, синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин), атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени, острая и хроническая сердечная недостаточность, период лактации, наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы, возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **С осторожностью:** необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой I степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. Моксонидин противопоказан при атриовентрикулярных блокадах II и III степени. **Беременность и период лактации.** Беременность: клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Период лактации: моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов, находящихся на гемодиализе, - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки. Пациентам с почечной недостаточностью рекомендуется осторожный подбор дозы, особенно

в начале лечения. Начальная доза должна составлять 0,2 мг в сутки. В случае необходимости и при хорошей переносимости суточная доза препарата может быть увеличена максимум до 0,4 мг для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин) и 0,3 мг для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин). **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость, сухость во рту, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожная сыпь, зуд, бессонница, боль в спине, астения. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода, когда одновременно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Особые указания.** В постмаркетинговом наблюдении зафиксированы случаи атриовентрикулярной блокады различной степени тяжести у пациентов, принимающих моксонидин. Связь между приемом препарата Физиотенз® и замедлением атриовентрикулярной проводимости не может быть полностью исключена. Таким образом, при лечении пациентов с вероятной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады рекомендуется соблюдать осторожность. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз® сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. В настоящее время нет подтверждений тому, что прекращение приема препарата Физиотенз® приводит к повышению АД. Однако не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Внимание на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами.** Имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИМП от 28.08.2014

RUFS160756 / Дата первого использования 08.06.2016

ООО «Эбботт Лабораториз» 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81
www.abott-russia.ru



Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации - М, 2013 - 64 с.
2. Руксин В.В. и др. Дифференцированная терапия неотяженных состояний, связанных с повышением АД // Артериальная гипертензия. - 2010. - Т. 16. - № 3. - С. 2-7.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Физиотенз® от 28.08.2014 г.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации ВНОК 2013. <http://www.gipertonik.ru/> access on 07.06.2016

ИНФОРМАЦИЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ПОДЛЕЖИТ РАСПРОСТРАНЕНИЮ ТОЛЬКО В РАМКАХ МЕРОПРИЯТИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО УРОВНЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ, ВКЛЮЧАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ВЫСТАВКИ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Таблица 1

Влияние различных антигипертензивных препаратов на факторы риска и органы-мишени при АГ

	БРА II	иАПФ	АИР	Индапамид	ГХТЗ	Бета-блокаторы (без вазодилатации)	Бета-блокаторы (карведилол, небиволол)	НДГП-АК	ДГП-АК	Альфа-блокаторы
ЛПНП	↔↓	↔↓	↓	↔	↔↑	↔↑	↔↓	↔↓	↔↓	↓
ТГ	↔↓	↔↓	↓	↔	↔↑	↑	↔↓	↔↓	↔↓	↓
ЛПВП	↔	↔	↔	↔	↔↓	↓	↔	↔	↔	↑
НТГ	↓	↓	↓↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
ГЛЖ	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓	↔↓	↓	↓	↓	↓
Микроальбуминурия	↓↓	↓↓	↓	↓	↔	↔	↔	↓	↓	↔
Альбуминурия	↓↓	↓↓	↓	↓	↔	↔	↔	↓	↑	↔
ТИМ	↓	↓	↔	↔	↔↑	↑	↔↓	↓	↓	↔↓
Индекс аугментации	↓	↓↓	?	↓	↔	↑	↔↓	↓	↓	?
ЦАД	↓	↓↓	?	↔↓	↔	↑	↔↓	↓	↓	?
СПВ	↓	↓	?	↔↓	↔	↔	↔↓	↓	↓	?

Сокращения: ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, ТИМ — толщина интима-медиа, АД — центральное аортальное давление, СПВ — скорость пульсовой волны.

Таблица 2

Влияние различных антигипертензивных препаратов на инсулинорезистентность, адипокины, СРБ и ИМТ

	БРА II	иАПФ	АИР	Индапамид	ГХТЗ	Бета-блокаторы (без вазодилатации)	Бета-блокаторы (карведилол, небиволол)	НДГП-АК	ДГП-АК	Альфа-блокаторы
Инсулинорезистентность	↓	↓	↓↓	↔	↑	↑	↔↓	↔	↔	↓
Лептин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔↓	↔	↔	?
Адипонектин	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↔	↔	↔	?
Резистин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↓	↔	?
Грелин	↓	↓	↓	↔	↑	↑	↔	↔	↔	?
СРБ	↓	↓	↓	↔↓	↑	↔	↔	↓	↑	↔
ИМТ	↓	↓	↓↓	↓	↔	↑	↔↓	↔↓	↔	↔

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

Влияние антигипертензивных препаратов на активность САС

Препараты	ЧСС	КТХА	МСА
БРА II	↔	↔	?
иАПФ	↔	↓	↓
АИР	↓↔	↓	↓
Индапамид	↔	↔	↔
Диуретики	↔	?	?
Бета-АБ	↓	↓?	↓
Альфа-АБ	↑	?	?
ДГП-АК	↑↔	↑↔	↑↔
НДПГ-АК	↓	↓	↔

Сокращения: БРА II — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДГП-АК — дигидропиридиновые антагонисты кальция, НДПГ-АК — недигидропиридиновые антагонисты кальция.

СРБ и уменьшению выраженности прокоагулянтного статуса) [38].

- Снижение гиперактивации САС и РААС (моксонидин доказанно подавляет гиперактивацию САС, снижая уровень адреналина и норадреналина, уменьшает

уровень ренина, ангиотензина и альдостерона; периндоприл, уменьшая инсулинорезистентность, снижает гиперактивацию САС, а за счет своего основного механизма действия подавляет активность РААС) [39, 40].

- Снижение частоты эпизодов спонтанного ночного обструктивного апноэ

- Хорошую сочетаемость с терапией статинами, сахароснижающими препаратами и препаратами для снижения веса (доказана для моксонидина в ряде исследований по его антигипертензивной активности у больных с сахарным диабетом и инсулинорезистентностью, а для периндоприла в исследованиях ADVANCE и ASCOT) [11, 13].

Таким образом, сочетание моксонидина и периндоприла обладает синергетическим эффектом в отношении большинства ключевых требований к антигипертензивным препаратам для лечения АГ при МС и ожирении.

Кроме этого, периндоприл, благодаря своей высокой липофильности и аффинности к АПФ плазмы и тканей, способен существенно снижать инсулинорезистентность. Блокируя синтез ангиотензина II, он улучшает секрецию эндотелием оксида азота и подав-

ляет секрецию эндотелина I, что приводит к нормализации сосудистого тонуса. А моксонидин по данным Российского многоцентрового исследования АЛМАЗ [28] у больных с МС достоверно улучшает показатели липидного и углеводного обмена, чувствительность тканей к инсулину, способствует снижению массы тела и уровня лептина в крови, улучшению функции эндотелия сосудов, причем эти положительные изменения сопоставимы, а часто и превосходят по своей выраженности эффекты метформина.

Из данных, представленных в таблицах 1, 2, 3 становится очевидным, что сочетание иАПФ (прежде всего периндоприла) с моксонидином может дать качественно новое влияние на самый широкий спектр патогенетически и клинически значимых факторов развития и прогноза при АГ.

Место АИР в современных рекомендациях по АГ

Европейские рекомендации по АГ [2] говорят о том, что препараты центрального действия относятся к эффективным антигипертензивным средствам. В настоящее время они чаще всего назначаются в составе комбинаций из нескольких препаратов. В разделе, посвященном резистентной АГ, констатируется, что она при ожирении может быть следствием симпатикотонии, обусловленной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что и является мишенью при использовании АИР.

Российские рекомендации по АГ и МС считают, что моксонидин целесообразно широко использовать для лечения АГ у больных с МС или с сахарным диабетом 2 типа в составе комбинированного лечения в сочетании с иАПФ, БРА, антагонистами кальция, диуретиками [41].

Опыт применения моксонидина в комбинированной антигипертензивной терапии

В исследовании TOPIC изучались возможности комбинирования 0,4 мг моксонидина с 12,5 мг гидрохлортиазида (ГХТЗ) либо 5 мг амлодипина, или 10 мг эналаприла. Было выявлено дополнительное снижение САД на 4,4 мм рт.ст., 10,7 мм рт.ст., 7,9 мм рт.ст. и ДАД на 3,2 мм рт.ст., 7,3 мм рт.ст., 4,8 мм рт.ст., соответственно. При этом известно, что добавление ГХТЗ в качестве препарата “второй” линии в дозах 12,5 и 25 мг дополнительно снижает АД, соответственно, на 6/3 и 8/4 мм рт.ст. [42]. Таким образом, эффект присутствия моксонидина не уступает эффекту диуретика в двойной комбинации.

Но самое важное, состоит том, что при назначении моксонидина к ранее используемой антигипертензивной терапии в дозе 0,4 мг удастся добиться снижения ИМТ пациентов более чем на 1 кг/м^2 , что по данным US Physicians Health Study снижает риск развития инсульта на 6%. Аналогичный положительный эффект в отношении снижения веса пациентов был получен в достаточно крупных исследованиях АЛМАЗ, CAMUS, MARRIAGE [28-30].

Что принципиально нового приносит комбинация моксонидина и периндоприла?

- одновременное подавление гиперактивации САС (моксонидин) и РААС (периндоприл),
- выраженное уменьшение инсулинорезистентности, сопоставимое с применением метформина, но при использовании только антигипертензивных препаратов,
- возможность урежения ЧСС, без использования бета-адреноблокаторов,
- снижение веса пациентов,
- подавление воспаления, снижение уровня лептина и повышение уровня адипонектина.

Соответствует ли комбинация моксонидина и периндоприла требованиям, предъявляемым к антигипертензивным комбинациям?

Используемые в комбинации препараты должны отвечать следующим условиям:

- обладать взаимодополняющими механизмами антигипертензивного действия (из всего изложенного выше следует, что моксонидин и периндоприл этим свойством обладают);
- использовать только рациональные комбинации антигипертензивных средств (комбинация моксонидина (другие антигипертензивные средства) и периндоприл (иАПФ) относятся к “возможным, но менее изученным комбинациям” в соответствии с определением в Европейских рекомендациях по АГ [2];
- иметь близкие фармакодинамические и фармакокинетические показатели (прежде всего продолжительность антигипертензивного эффекта, по этому показателю моксонидин и периндоприл весьма близки).

Очевидно, что по всем этим позициям сочетание моксонидина и периндоприла является абсолютно оправданным.

Комбинация моксонидина и периндоприла обладает всеми теми преимуществами, которые присущи двойным комбинациям:

- усиливает антигипертензивную эффективность за счет разнонаправленного и синергетического воздействия компонентов комбинации на патогенетические механизмы повышения АД;
- увеличивает число пациентов, достигших целевого АД;
- уменьшает частоту побочных эффектов за счет их взаимной нейтрализации и использовании меньших доз препаратов в комбинации;
- обеспечивает более эффективную органопroteкцию;
- снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений;
- всегда рациональна.

Кому показана комбинация моксонидина и периндоприла?

Применение этой комбинации будет наиболее оправданно у пациентов с МС, ожирением, гиперактивацией САС и инсулинорезистентностью.

Литература

- Leonova MV, Shteinberg LL, Belousov YB, et al. Pharmacoevidence of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 19-25. Russian (Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 19-25).
- Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood pressure* 2013; 22 (4): 193-278.
- Muromceva GA, Koncevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of risk factors for non-infectious diseases in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSAY-RF study Cardiovascular Therapy and Prevention 2014; 6: 4-11. Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 6: 4-11).
- Nedogoda SV. Obesity and arterial hypertension: theory and practice of optimal antihypertensive drug choosing. Moscow: Medikom, 2012. p26. Russian (Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата. Москва: Медиком, 2012. 26с.).
- Frei M. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25-S28.
- Kuppers HE, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93-7.
- Prichard BN, Jager BA, Luszick JH, et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press* 2002; 11: 166-72.
- Karpov IuA, Shal'nova SA, Deev AD. Prestarium in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease (or risk factors) — safe achievement of target blood pressure level (the PREMIERA study). *Kardiologia*. 2006; 46: 21-27 (Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы Кардиология 2006; 46: 32-8).
- Guo W, Turlapaty P, Shen Y, et al. Clinical experience with perindopril in patients nonresponsive to previous antihypertensive therapy: a large US community trial. *Am J Ther*. 2004; 11: 199-205.
- Julius S, Cohn JN, Neutel J, et al. Antihypertensive utility of perindopril in a large, general practice-based clinical trial. *J Clin Hypertens*. 2004; 6: 10-7.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. 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; 366: 895-906.
- Beckett NS, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older *N Engl J Med*. 2008; 358.
- ADVANCE collaborative group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
- Koz C, Baysan O, Yukusoglu M, et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit* 2009; 15 (7): PI 41-5.
- Nedogoda SV, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig* 2013, 33: 553-61.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1999; 17 (3): S29-S35.
- Kaaja R, Manhem K, Tuomilehto J. Treatment of postmenopausal hypertension with moxonidine, a selective imidazoline receptor agonist. *J Clin Pract Suppl*. 2004; (139): 26-32.
- Jacob S, Klimm HJ, Rett K, et al. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004; 112 (6): 315-22.
- Haczynski J, Flasiński J, Przewlocka-Kosmala M Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 2001; 4 (1): 61-5.
- Vonend O, Marsalek P, Russ H et al. Moxonidine treatment of hypertensive patients with advanced renal failure. *J Hypertens* 2003; 21: 1709-17.
- Tropeano AI, Boutouyrie P, Pannier B, et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension*. 2006; 48: 80-6.
- Antony I, Lerebours G, Nitenberg A, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Restores Flow-Dependent and Cold Pressor Test-Induced Dilations in Coronary Arteries of Hypertensive Patients *Circulation*. 1996; 94: 3115-22.
- Bots ML, Remme WJ, Lüscher TF, et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21: 269-79.
- Ferrari A. PERTINENT-PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial: A sub-study of the EUROPA Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; 17: 83-91
- Nedogoda S, Ledyayeva A, Chumachok E, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan And Telmisartan in Overweight or Obese Patients With Hypertension. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 553-61.
- Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et al. Choice of drug treatment for obesity-related hypertension: where is the evidence? *J Hypertens* 2001; 19: 667-74.
- Mychka VB, Chazova IE. Perindopril in treatment for mild arterial hypertension and metabolic syndrome. *Arterial hypertension* 2002; 8: 36-41. (Мычка В.Б., Чазова И.Е. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия 2002; 8: 36-41).
- Chazova IE, Almazov VA, Shlyakhto EV. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 456-65.
- Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens*. 2004 Sep; 18 (9): 669-75.
- Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin*. 2004 Mar; 20 (3): 359-67.
- Chazova I, Schlaich MP. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY Study. *International Journal of Hypertension*. 2013; 2013: 1-9.
- Jandrain B, Herbert C, Depoorter J. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91s-94s.
- Andrejak M, Santoni JP, Carre A, et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185-92.
- Krysiak R. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (3): 280-6.
- Krysiak R, Sierant M, et al. The effect of perindopril and enalapril on plasma resistin levels in normotensive patients with coronary heart disease. *Pol J Endocrinol* 2010; 61 (6): 683-90.
- Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29-S35.
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 1998; 32: 616-20.
- Remková A, Kratochvílová H, Ďurina J. Impact of the therapy by renin-angiotensin system targeting antihypertensive agents perindopril versus telmisartan on prothrombotic state in essential hypertension *Journal of Human Hypertension*. 2008; 22, 338-45.
- Karlafti EF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2013; 4: 253.
- Wenzel RR, Spieker L, Qui S, et al. I1-imidazoline agonist moxonidine decreases sympathetic nerve activity and blood pressure in hypertensives. *Hypertension*. 1998; 32: 1022-7.
- The guidelines of the experts of the Russian scientific society of cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the second revision. *Practical medicine* 2010; 5 (44): 81-101. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома, второй пересмотр Практическая медицина 2010; 5 (44): 81-101).
- Chen JM, Heran BS, Wright JM, et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4.