

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

М.Е. Стаценко\*, М.В. Деревянченко

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

**Цель.** Оценить влияние 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом на инсулинорезистентность (ИР), показатели углеводного, липидного и пуринового обменов у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-65 лет. Всем больным назначена фиксированная комбинация эналаприла (10 мг) с индапамидом (2,5 мг) в течение 12 нед. Определяли уровни офисного систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД), концентрацию глюкозы, гликированного гемоглобина, базального инсулина, мочевой кислоты, липидный спектр в венозной крови натощак, оценивали инсулинорезистентность (ИР).

**Результаты.** За время наблюдения у всех больных были достигнуты целевые значения АД. Через 12 нед лечения выявлены достоверные изменения офисного САД ( $\Delta\% = -23,6$ ) и ДАД ( $\Delta\% = -12,9$ ) по сравнению с исходными значениями. Статистически значимо уменьшились метаболический индекс, характеризующий степень выраженности ИР, на  $22,5\%$  ( $17,8 \pm 1,4$  у.е. исходно против  $13,8 \pm 1,4$  у.е. через 12 нед лечения), а также индекс атерогенности – на  $18,4\%$  ( $3,16 \pm 0,2$  у.е. исходно против  $2,58 \pm 0,17$  у.е. через 12 нед лечения). За время исследования не отмечено ухудшений показателей углеводного и пуринового обменов.

**Заключение.** Комбинированная антигипертензивная терапия эналаприлом и индапамидом в течение 12 нед достоверно снижает уровень САД и ДАД, уменьшает степень выраженности ИР, не оказывает негативного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов у больных АГ и СД 2 типа, т.е. является метаболически нейтральной.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, инсулинорезистентность, метаболическая нейтральность, комбинированная терапия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):36-39**

## Metabolic effects of combined antihypertensive therapy in patients with type 2 diabetes

M.E. Statsenko\*, M.V. Derevyanchenko

Volgograd State Medical University, Pavshih Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

**Aim.** To evaluate antihypertensive effect of a 12-week therapy with fixed combination of enalapril and indapamide on insulin resistance (IR), glucose, lipid and purine metabolism in patients with arterial hypertension (HT) and diabetes mellitus (DM) type 2.

**Material and methods.** 30 patients with HT stage II-III and DM type 2 aged 40-65 years were included into the study. Antihypertensive therapy with fixed-dose combination of enalapril (10 mg) and indapamide (2.5 mg) was initiated for 12 weeks. The level of office systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), the concentration of glucose, glycosylated hemoglobin, basal insulin, uric acid, fasting lipid profile in the venous blood and IR were assessed.

**Results.** Target blood pressure values were achieved in all patients. After 12 weeks of treatment, there were significant changes in office SBP ( $\Delta\% = -23.6$ ) and DBP ( $\Delta\% = -12.9$ ) as compared with the baseline values. Metabolic index, characterizing the degree of insulin resistance, decreased significantly by  $22.5\%$  ( $17.8 \pm 1.4$  baseline vs  $13.8 \pm 1.4$  after 12 weeks of treatment) and atherogenic index decreased by  $18.4\%$  ( $3.16 \pm 0.2$  baseline vs  $2.58 \pm 0.17$  after 12 weeks of treatment,  $p < 0.05$ ). There was no deterioration of glucose and purine metabolism during the follow-up.

**Conclusion.** Combined antihypertensive therapy with enalapril and indapamide for 12 weeks significantly lowers SBP and DBP, the degree of IR, does not affect carbohydrate, lipid and purine metabolism in patients with HT and DM type 2, i.e. it's metabolically neutral.

**Key words:** arterial hypertension, diabetes, insulin resistance, metabolic neutrality, combined treatment.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):36-39**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mestatsenko@rambler.ru

На сегодняшний день в экономически развитых странах мира сохраняются высокие темпы роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) 2 типа [1] наряду с высокой распространенностью артериальной гипертензии (АГ) без тенденции к ее снижению [2, 3]. Это – два взаимосвязанных заболевания, которые обладают мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу на несколько органов-мишеней: сердце, почки, сосуды [4]. Более 70-80% пациентов с СД 2 типа имеют АГ [5]. Сочетание СД 2 типа и АГ несет в себе угрозу преждевременной инвалидизации и смерти от сердечно-сосудистых осложнений [5].

В основе общего симптомокомплекса, частью которого при СД 2 типа является АГ, лежит инсулинорезистентность (ИР), являющаяся не только независимым фактором риска сосудистых катастроф, но и дополнительным фактором, ухудшающим течение и прогноз кардиоваскулярных заболеваний [6, 7]. По этой причине ранняя диагностика ИР считается одним из методов первичной профилактики сердечно-сосудистой патологии и СД 2 типа [8].

Первичная цель лечения больных с АГ и СД 2 типа заключается в максимальном снижении показателя общего долгосрочного риска сердечно-сосудистой патологии. Для этого необходима коррекция всех обратимых факторов риска (гипергликемии, дислипидемии), сопутствующих клинических состояний и повышенного АД как такового (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Поэтому особенностью ведения пациентов с АГ и СД 2 типа является тщательный контроль за уровнем глюкозы и липидов в крови, а также АГ [9].

Сведения об авторах:

**Стаценко Михаил Евгеньевич** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, проректор по научной работе ВолГМУ

**Деревянченко Мария Владимировна** – к.м.н., ассистент той же кафедры

Таким образом, изучение влияния антигипертензивной терапии на степень выраженности ИР и оценка метаболических эффектов проводимой терапии являются важными задачами при лечении АГ у больных СД 2 типа.

Цель исследования: оценить влияние 12-недельной комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом на ИР, показатели углеводного, липидного и пуринового обменов у больных АГ и СД 2 типа.

## Материал и методы

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного неконтролируемого исследования: включено 30 больных АГ II-III стадии в сочетании с СД 2 типа в возрасте 40-65 лет. Пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Исследование проведено в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 и принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice).

Получено разрешение регионального Этического комитета на проведение клинического исследования – протокол одобрения № 192-2013 от 11.03.2013 г.

У всех пациентов, принимавших антигипертензивные препараты до включения в исследование, не были достигнуты целевые значения артериального давления (АД < 140/85 мм рт. ст.) [3]. За 5-7 дней до включения в исследование больным отменяли антигипертензивные препараты («отмывочный период»), после чего всем пациентам была назначена одна из фиксированных комбинаций эналаприла (10/20/40 мг/сут) и индапамида (2,5 мг) в зависимости от необходимой дозировки эналаприла (Энзикс/Энзикс Дуо/ Энзикс Дуо форте, ООО Штада Маркетинг, Россия). При необходимости проводили титрацию доз эналаприла до достижения целевого уровня АД.

Пациентами продолжен прием назначенных ранее гиполипидемических средств (аторвастатин), а также комбинированная сахароснижающая терапия (метформин и гликлазид), дозы которых в ходе исследования не менялись. Кроме того, всем пациентам в начале лечения даны рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты. Длительность наблюдения составила 12 нед.

Проводилась оценка общего состояния, клиническое измерение АД на обеих руках в положении пациента сидя по стандартной методике, антропометрия с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, у обследуемых подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС).

Уровень глюкозы в венозной крови натощак исследовали унифицированным колориметрическим глю-

козооксидазным методом с помощью наборов «Lachema» (Чехия).

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом боратного аффинного анализа с помощью наборов NycoCard® HbA1c, Axis-Shield, Норвегия на NycoCard® ридере II (Axis-Shield, Норвегия).

Концентрацию базального инсулина определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов DRG, США на биохимическом анализаторе «Униплан», Россия.

Уровень мочевой кислоты исследовали унифицированным колориметрическим методом депротенизации с фосфорно-вольфрамовым реактивом «АГАТ» (ООО «АГАТ-Мед», Россия).

Липидный спектр оценивали ферментативным методом с помощью наборов «Assel» (Италия) на биохимическом анализаторе «Liasys» (AMS, Италия) с расчетом индекса атерогенности (ИА).

Инсулинорезистентность оценивали косвенными методами, представляющими собой математические модели в виде различных индексов, характеризующих чувствительность тканей к инсулину [8]. Применяли расчетный индекс HOMA-IR, отношение триглицеридов (ТГ) к холестерину липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и метаболический индекс (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного спектра [8].

На основании полученных результатов определяли наличие ИР при значении индекса HOMA-IR > 2 у.е., индекса соотношения ТГ к ХС ЛПВП > 1,37 у.е. и МИ ≥ 7 у.е. [8].

Контроль безопасности терапии проводили путем регистрации нежелательных явлений в период лечения пациентом в «Дневнике самоконтроля». Оценивали нежелательные лекарственные явления с использованием метода открытого стандартного вопроса и мониторинга лабораторных и инструментальных показателей, которые могли бы свидетельствовать о развитии нежелательных лекарственных реакций во время визитов.

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего. Для оценки достоверности различий между показателями использовали  $t$ -критерий Стьюдента, точный метод Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. Средняя доза эналаприла составила  $28,6 \pm 1,9$  мг/сут, индапамида –  $2,5 \pm 0$  мг/сут, аторвастатина –  $17,1 \pm 0,9$  мг/сут, метформина –  $1242,9 \pm 77,0$  мг/сут, гликлазида –  $84,3 \pm 6,6$  мг/сут.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=30)**

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	25 (83,3%)
Женщины, n (%)	5 (16,7%)
Возраст, лет	59,3±1,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,6±0,8
Курящие, n (%)	9 (30,0)
Длительность АГ, лет	15,7±0,6
Длительность СД, лет	5,6±1,0
САД офисное, мм рт. ст.	168,4±2,5
ДАД офисное, мм рт. ст.	89,4±1,5
ЧСС, уд./мин	65,4±2,6

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное

На фоне 12-недельной терапии фиксированными комбинациями эналаприла с индапамидом у всех больных были достигнуты целевые значения АД. Значения офисного систолического АД (САД) снизились на 23,6% ( $p<0,05$ ), а офисного диастолического АД (ДАД) – на 12,9% ( $p<0,05$ ; табл. 2).

За период наблюдения пациентов нежелательные явления не зарегистрированы.

Рекомендации по соблюдению низкокалорийной диеты без дополнительной медикаментозной коррекции терапии СД 2 типа, данные пациентам в начале лечения, положительно повлияли на показатели ИР и липидного обмена (табл. 2). Через 12 нед отмечена динамика показателей ИР и липидного обмена (табл. 2): значительно уменьшился МИ, характеризующий степень выраженности ИР, на 22,5% ( $17,8±1,4$  у.е. исходно против  $13,8±1,4$  у.е. через 12 нед лечения),

а также индекс атерогенности (ИА) – на 18,4% ( $3,16±0,2$  у.е. исходно против  $2,58±0,17$  у.е. через 12 нед лечения). На фоне 12-недельной терапии фиксированными комбинациями эналаприла с индапамидом не отмечено ухудшений показателей углеводного и пуринового обмена (табл. 2).

## Обсуждение

Комбинированная 12-недельная терапия эналаприлом и индапамидом показала высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость у больных АГ в сочетании с СД 2 типа.

При назначении антигипертензивной терапии важно учитывать не только ее способность снижать АД, но и метаболические эффекты. Мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал благоприятное влияние ингибиторов АПФ на метаболический профиль пациентов с СД 2 типа (ИР, липидный, пуриновый обмен), что связано с блокированием ренин-ангиотензиновой системы [10, 11].

Дополнительный положительный потенциал имеет назначение ИАПФ с индапамидом, поскольку последний, в отличие от тиазидных диуретиков, обладает не только мочегонным эффектом (на уровне дистальных канальцев в почках), но и прямым сосудорасширяющим действием, обусловленным стимуляцией синтеза простагландина в эндотелии и простагландина E2 в почках, а также благоприятным метаболическим профилем [12–17]. Тиазидоподобный диуретик индапамид, сочетающий в себе свойства диуретика и вазодилатора, в меньшей степени влияет на метаболические факторы риска [18]. По данным литературы индапамид при длительной терапии не оказывает отрицательного

**Таблица 2. Динамика клинико-лабораторных показателей за время исследования (n=30)**

Показатель	Исходно	Через 12 нед	Δ%
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	35,6±0,8	35,0±0,7	-1,7
Систолическое АД офисное, мм рт. ст.	168,4±2,5	128,7±1,7*	-23,6
Диастолическое АД офисное, мм рт. ст.	89,4±1,5	77,9±0,7*	-12,9
ЧСС, уд./мин	65,4±2,6	63,9±1,8	-2,3
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	9,4±0,2	9,3±0,2	-1,1
HbA1c, %	7,9±0,2	7,6±0,2	-3,8
Индекс НОМА-IR, у.е.	10,8±1,2	8,7±0,8	-19,4
Индекс соотношения ТГ к ХС ЛПВП, у.е.	1,93±0,11	1,65±0,1	-14,5
МИ, у.е.	17,8±1,4	13,8±1,4*	-22,5
Общий холестерин, ммоль/л	4,37±0,18	4,26±0,23	-2,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,06	1,22±0,06	10,9
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,36±0,16	2,22±0,19	-5,9
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,91±0,04	0,85±0,02	-6,6
Индекс атерогенности, у.е.	3,16±0,2	2,58±0,17*	-18,4
ТГ, ммоль/л	2,0±0,09	1,87±0,05	-6,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	348,3±12,1	359,1±6,3	3,1

\* $p<0,05$  по сравнению с исходным значением; Δ% – изменение показателей по сравнению с исходными значениями. ЧСС – частота сердечных сокращений; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

влияния на углеводный и липидный обмен, не ухудшает функцию почек, что делает его препаратом выбора у пациентов с АГ и СД 2 типа [14, 16]. Безопасность сочетанной терапии эналаприлом и индапамидом продемонстрированы в исследованиях ЭПИГРАФ (2005) и ЭПИГРАФ-2 (2005) [19]. Мамедов М.Н. и соавт. указывают на отсутствие негативного влияния индапамида на ИР у больных с метаболическим синдромом [20].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о достоверном уменьшении МИ, что подтверждает снижение степени выраженности ИР у больных АГ и СД 2 типа при применении комбинированной антигипертензивной терапии эналаприлом и индапамидом. Эти данные сопоставимы с результатами Ксеновой С.И. и соавт., показавшими метаболическую нейтральность ИАПФ в сочетании с индапамидом в отношении ИР, а также липидного, углеводного и пуринового обменов [21].

## Литература

1. Dedov I. I., Shestakova M. V., eds. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes. 6th ed. Moscow: Informopoligraf; 2013. Russian (Дедов И. И., Шестакова М. В., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд. М.: ООО Информполиграф; 2013).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Gypertensii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
4. Smirnov V.V., Mavrichева I.S., Gavrilova A.E. Hypertension in patients with diabetes. *Lechashiy vrach* 2009; 11: 38-44. Russian (Смирнов В.В., Мавричева И.С., Гаврилова А.Е. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач* 2009;11:38-44).
5. Makolkina V.I. Application of modern beta-blockers for hypertension in patients with metabolic syndrome. *Pharmaceuticheskiy Vestnik* 2008;35: 41-2. Russian (Маколкина В.И. Применение современных бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии у больных метаболическим синдромом. *Фармацевтический Вестник* 2008;35:41-2).
6. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
7. Roytberg G.E., Ushakova T.I., Sharhun O.O., Dorosh J.V. Integral approach to diagnostics of metabolic syndrome in clinical practice. *Kardiologia* 2012;10:45-50. Russian (Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике. *Кардиология* 2012;10:45-50).
8. Roytberg G.E., Dorosh J.V., Sharhun O.O., et al. New metabolic index use potentialities in evaluation of insulin resistance in clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014;10(3):264-274. Russian (Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В., Шархун О.О., и др. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(3):264-274).
9. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Features of hypertensive patients with type 2 diabetes: a view of the cardiologist. *Pharmateka* 2013; 16: 52-7. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Особенности ведения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа: взгляд кардиолога. *Фарматека* 2013; 16: 52-7).
10. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004; 30(6):487-96.
11. Mahmood I.H., Abed M.N., Merkhan M.M. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2013;29(1):140-3.
12. Morozova T.E., Andrushinina T.B. The combined antihypertensive therapy of hypertension. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 12-16. Russian (Морозова Т.Е., Андрушина Т.Б. Комбинированная антигипертензивная терапия артериальной гипертензии. *Consilium Medicum* 2008; 10 (12): 12-16).
13. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Correction of endothelial dysfunction in hypertensive patients with Type 2 diabetes on the background of combined antihypertensive therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2014; 8:90-3. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Коррекция дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Терапевтический Архив* 2014; 8:90-3).

## Заключение

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия эналаприлом и индапамидом является высокоэффективной, безопасной и хорошо переносится пациентами: во время исследования у больных АГ в сочетании с СД 2 типа не было зарегистрировано никаких нежелательных явлений.

Лечение фиксированными комбинациями эналаприла с индапамидом в течение 12 нед достоверно снизило уровень САД и ДАД, уменьшило степень выраженности ИР, не оказало негативного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обменов у больных АГ и СД 2 типа, т.е., таковая комбинация является метаболически нейтральной.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

14. Statsenko M.E., Zemlyanskaya M.M. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on 24-hour blood pressure profile, morphofunctional heart parameters, heart rate variability, renal function and quality of life in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Kardiologia* 2007; 47 (8): 40-43. Russian (Стаценко М.Е., Землянская М.М. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на 24-часовой профиль артериального давления, морфофункциональные параметры сердца, вариабельность сердечного ритма, функциональное состояние почек и качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2007; 47(8):40-43).
15. Statsenko M.E., Shcherbakova T.G., Osipova A.O. Organoprotection and quality of life of elderly patients with hypertension with indapamide. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2006; 4 (60): 54-58. Russian (Стаценко М.Е., Щербакова Т.Г., Осипова А.О. Органопротекция и качество жизни пожилых больных с артериальной гипертензией при терапии индапамидом. *Российский Кардиологический Журнал* 2006;4 (60):54-58).
16. Sassard J., Bataillard A., McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(6):637-45.
17. Kobalava Z.D., Kotovskaya Y.V., Villevalde S.V., Moiseev V.S. ARGUS-2 Study. *Curr Med Res Opin* 2009;25(9):2229-37.
18. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. Two strategies for arterial hypertension treatment in patients with secondary chronic pyelonephritis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011 10(4):39-44. Russian (Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Две стратегии лечения артериальной гипертензии у больных с вторичным хроническим пиелонефритом. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011;10(4):39-44).
19. Belenkov Y.N. and the working group of EPIGRAPH-2 study. Enalapril plus indapamide in the treatment of hypertension: efficacy and safety of rational pharmacotherapy. The use of non-fixed combination of enalapril and indapamide (Enziks). Design and main findings EPIGRAPH-2 study. *Serdtshe* 2005; 4 (5): 277-86. Russian (Беленков Ю.Н. и рабочая группа исследования ЭПИГРАФ-2. Эналаприл Плюс Индапамид в лечении артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ-2. *Сердце* 2005;4(5):277-86).
20. Mamedov M.N., Perova N.V., Kosmatova O.V., et al. Effect of combined antihypertensive and lipid lowering therapy on the level of coronary risk and tissue insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Kardiologiya* 2003;43(3):13-9. Russian (Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В., Крадипаш Л.А., и др. Влияние комбинированной антигипертензивной и гиполипидемической терапии на уровне коронарного риска и ткани резистентности к инсулину у пациентов с метаболическим синдромом. *Кардиология* 2003; 43 (3): 13-9).
21. Kseneva S.I., Baradulina E.V. Semiglazova T.A. et al. Low-dose combination of perindopril arginine with indapamide in correction of metabolic syndrome. *Terapevticheskiy Arkhiv* 2011;83(10):40-5. Russian (Ксенева С.И., Бародулина Е.В., Семиглазова Т.А., и др. Низкодозовая комбинация периндоприла с индапамидом в коррекции метаболического синдрома. *Терапевтический Архив* 2011;83(10):40-5).

Поступила: 14.12.2014  
Принята в печать: 16.12.2014