

## Агонисты имидазолиновых рецепторов: только ли снижение артериального давления?

Д.В. Небиеридзе, С.В. Недогода<sup>1</sup>

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва;

<sup>1</sup>Волгоградская государственная медицинская академия. Волгоград, Россия

## Imidazoline receptor agonists: more than blood pressure reduction?

D.V. Nebieridze, S.V. Nedogoda<sup>1</sup>

State Research Center for Preventive Medicine, Russian Federal Agency of Health and Social Development.

Moscow; <sup>1</sup>Volgograd State Medical Academy. Volgograd, Russia

В обзоре представлены собственные данные и результаты зарубежных исследований, свидетельствующие о том, что селективные агонисты I<sub>1</sub> имидазолиновых рецепторов и, в частности Альбарел® — симпатолитик нового поколения, обеспечивают не только адекватный и долговременный контроль артериального давления, но обладают рядом других положительных метаболических и сосудистых эффектов. Среди них необходимо отметить уменьшение инсулинорезистентности (ИР), улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудов среднего и крупного калибров. Хотя ниша применения этого класса препаратов в Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии обозначена как сопутствующие метаболические нарушения, в реальной клинической практике их назначение может быть значительно шире; эту группу препаратов можно применять и в ситуациях, связанных с повышением активности симпатической нервной системы — у женщин в постменопаузе, ИР, при хронических obstructивных болезнях легких и бронхиальной астме.

**Ключевые слова:** агонисты I<sub>1</sub> имидазолиновых рецепторов, Альбарел®, метаболические эффекты, дисфункции эндотелия, эластические свойства сосудов.

The review contains original data and international studies' results demonstrating that selective I<sub>1</sub> imidazoline receptor agonists, and, in particular, Albarel®, a new sympatholytic agent, provide not only adequate and long-term blood pressure control, but also other beneficial metabolic and vascular effects. Most important ones are insulin resistance reduction, improvement of endothelial function and elasticity in middle-sized and large vessels. In Russian guidelines on arterial hypertension diagnostics and treatment, this medication class is recommended in patients with metabolic disturbances. Nevertheless, in real-world clinical practice, the indications might be widened, including sympathetic hyperactivity in post-menopause women, patients with insulin resistance, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchial asthma.

**Key words:** I<sub>1</sub> imidazoline receptor agonists, Albarel®, metabolic effects, endothelial dysfunction, vascular elasticity.

В настоящее время благодаря появлению селективных агонистов I<sub>1</sub> имидазолиновых рецепторов (АИР) происходит возврат антигипертензивных препаратов центрального действия или симпатолитиков в лечение АГ. Российские национальные эксперты включили новое поколение симпатолитиков — АИР, в основной список антигипертензивных препаратов в качестве первоначального средства выбора лечения АГ [1]. Известно, что симпатолитики старого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) часто вызывали серьезные побочные эффекты — феномен рикошета, депрессию, сексуальные расстройс-

тва, сонливость, в связи с чем их перестали назначать в качестве лекарств для долговременной антигипертензивной терапии. Они применялись либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием их селективных агонистов, появление новых эффективных и безопасных симпатолитиков стало реальностью.

Установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции артериального давления (АД) — в головном мозге и в поч-

ках [2,3]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности  $\text{H}^+/\text{Na}^+$  насоса и замедление реабсорбции соли и воды. Благодаря высокому сродству к имидазолиновым рецепторам препараты этого класса практически не связываются с другими адренергическими рецепторами — например с  $\alpha_2$ , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия. Известно, что появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией  $\alpha_2$ -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные ( $\alpha$ -метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов [3].

Рилменидин (Альбарел<sup>®</sup>, ЭГИС АО, Венгрия) является представителем селективных АИР, нашедших клиническое применение. Сравнительные, рандомизированные исследования доказали антигипертензивную эффективность рилменидина, сопоставимую с наиболее известными и широко используемыми представителями основных классов антигипертензивных препаратов: гидрохлортиазидом [4], атенололом [5], клонидином [6], каптоприлом [7], нифедипином [8]. Высокая антигипертензивная эффективность рилменидина была продемонстрирована в крупном, фармакоэпидемиологическом исследовании, в котором участвовали практические врачи, и были включены > 18 тыс. больных АГ [9]. Эффективность лечения рилменидином не зависела от сопутствующих факторов риска и заболеваний: дислипотеинемии (ДЛП), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), сердеч-

ной недостаточности (СН), что свидетельствует о важнейшей клинической характеристике рилменидина — эффективности практически у всех больных АГ. Важно, что на протяжении всего периода изучения высокая антигипертензивная эффективность препарата сохранялась, т.е. отсутствовал эффект «ускользания» или развития толерантности к лечению. Анализ клинических исследований свидетельствует об исключительно хорошей переносимости препарата, обусловленной тем, что в терапевтических дозах рилменидин не связывается с другими типами адренергических рецепторов [10]. Важной представляется оценка частоты таких побочных эффектов, как сонливость и сухость во рту, возникающих при приеме рилменидина, в сравнении с симпатолитиками старого поколения. В рандомизированных исследованиях было установлено, что при приеме рилменидина сухость во рту возникала значительно реже и была выражена меньше, чем при лечении клонидином или  $\alpha$ -метилдопой [11,12].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о высокой антигипертензивной эффективности и хорошей переносимости Альбарела<sup>®</sup> у всех подгрупп больных АГ.

Вместе с тем, возможности центральных симпатолитиков не сводятся только к снижению АД. Это стало очевидным после того, когда выяснилось, что активация симпатической нервной системы (СНС) играет роль не только в повышении и поддержании высокого уровня АД, но и в возникновении ряда других негативных эффектов, в т.ч. метаболических нарушений, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [13]. Среди этих действий достаточно назвать такие, как гипертрофия миокарда, дисфункция эндотелия (ДЭ), активация тромбоцитов, инсулинорезистентность (ИР) и ДЛП (рисунок 1).

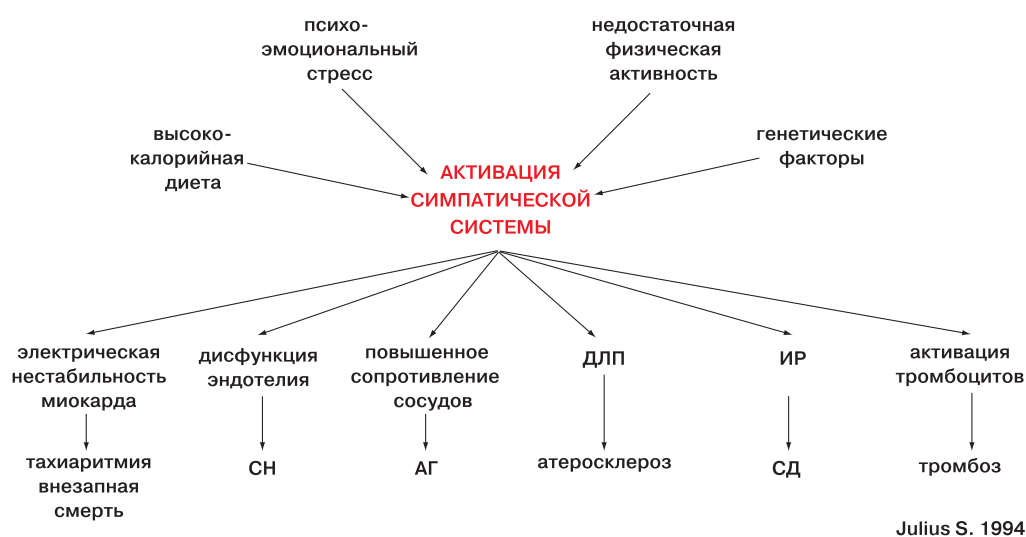


Рис. 1 Причины и последствия активации симпатической нервной системы

Можно предположить, что АИР помимо антигипертензивного эффекта обладают и рядом других, имеющих важное клиническое значение.

Заслуживают внимания собственные исследования, в которых изучались не только антигипертензивная эффективность, но метаболические и сосудистые действия Альбарела®. Результаты исследования у 25 мужчин с мягкой и умеренной АГ и ИР [14] подтвердили высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость Альбарела®. Снижение систолического АД (САД) после лечения Альбарелом® составило в среднем 21 мм рт.ст., диастолического (ДАД) — 13 мм рт.ст. Целевого уровня АД удалось достичь у 45% пациентов. Только 3 больных жаловались на слабо выраженную сухость во рту, которая исчезла за первую неделю исследования.

В исследовании был выявлен важный, положительный, метаболический эффект Альбарела® — улучшение чувствительности тканей к инсулину. При отсутствии динамики со стороны уровня глюкозы в плазме крови, отмечалось достоверное снижение содержания инсулина: динамика уровня инсулина — до лечения  $26,2 \pm 3,3$  МкЕД/мл, после лечения  $21,0 \pm 2,0$  мкЕД/мл ( $p < 0,05$ ). Таким образом, для поддержания нормальной концентрации глюкозы после лечения требовалось значительно меньшее количество инсулина, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину. Этот результат подтвержден в зарубежном, сравнительном исследовании по изучению эффективности рилменидина и амлодипина у лиц с АГ и метаболическим синдромом (МС). В результате 4-месячного исследования обнаружено достоверное снижение уровня сахара через 2 часа проведения глюкозотолерантного теста (ТТГ) у больных, лечившихся Альбарелом®, что свидетельствует об улучшении чувствительности тканей к инсулину. В группе амлодипина изменения со стороны уровней глюкозы и инсулина отсутствовали [15]. Улучшение чувствительности тканей к инсулину во многом связано с симпатолитическим действием Альбарела®, поскольку известен центральный механизм развития ИР: вазоконстрикция — неадекватная утилизация глюкозы, ИР и гиперинсулинемия [16]. Улучшение чувствительности тканей к инсулину свойственно другому представителю АИР моксонидину. Этот благоприятный метаболический эффект моксонидина был показан в российских и зарубежных исследованиях [17, 18]. Ни один из классов антигипертензивных препаратов не обладает таким доказанным устойчивым положительным метаболическим эффектом в плане улучшения тканевой чувствительности к инсулину, как АИР. Во многом, благодаря указанному положительному свойству, этот класс препаратов был включен национальными экспертами в основной список средств для первоначального выбора при терапии АГ.

Суть метаболических эффектов сводится к тому, что ряд антигипертензивных препаратов, например неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы или диуретики

(кроме индапамида) наряду со снижением АД, могут усугубить ИР, повысить уровень атерогенных липопротеидов и нарушить толерантность к глюкозе. При длительной терапии это может повысить риск развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тогда как лечение антигипертензивными препаратами с нейтральным или корригирующим влиянием на метаболические нарушения, может дать лучший результат [19]. Таким образом положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектами антигипертензивной терапии. Несмотря на то, что адекватное снижение АД остается первостепенной задачей антигипертензивной терапии, тем не менее, она должна быть либо, как минимум, метаболически нейтральной, либо оказывать благоприятное влияние на сопутствующие метаболические нарушения. В результате исследований установлено, что другие классы препаратов — антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) в целом являются метаболически нейтральными, а АИР положительно влияют на чувствительность тканей к инсулину.

Недавно завершенные, крупномасштабные, международные, многоцентровые исследования убедительно подтвердили правомочность метаболической теории. Частота развития СД 2 типа на фоне применения АК [20], ИАПФ [21] и АРА [22] была достоверно реже, чем в группе получавших  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики. В этой связи представляет интерес высказанное в опубликованном 2004г. мнении о том, что в связи с ожидаемым ростом СД во всем мире (в 2010г ~ 220 млн. человек), выбор метаболически благоприятных препаратов мог бы обеспечить существенный вклад в здоровье населения [23]. Значимость метаболических эффектов впервые была отмечена в новых европейских рекомендациях по контролю АГ [24].

Возвращаясь к авторскими исследованиям необходимо отметить еще один важнейший результат — достоверное увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерий (манжеточная проба) на фоне лечения Альбарелом®. До лечения этот показатель составил 11,2%, после лечения — 15,0% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции. Клиническая значимость этого феномена очень важна. ДЭ, в основе которой лежит снижение продукции оксида азота, рассматривается в настоящее время как существенный фактор атерогенеза и атеротромбоза, и ее коррекция считается важнейшей клинической задачей при АГ. По сути дела, антигипертензивные препараты, улучшающие эндотелиальную функцию, обладают дополнительным антиатерогенным эффектом. Проблема ДЭ и ее коррекции, также как и метаболических эффектов, нашла свое отражение в последних Европейских рекомендациях по АГ.

В последние годы благодаря результатам ряда исследований значение стали придавать влиянию различных классов антигипертензивных препаратов на эластические свойства крупных сосудов. Это связано с тем, что при АГ происходит изменение сосудов эластического типа (аорта, легочная артерия и прилегающие к ним участки крупных артерий), имеющих важное клиническое значение.

В норме, эластические свойства этих сосудов, особенно аорты, способствуют сглаживанию периодических систолических волн, производимых левым желудочком (ЛЖ) и их преобразованию в непрерывный периферический кровоток [25]. Эластические свойства аорты модулируют функцию ЛЖ, уменьшая постнагрузку на него и его конечные систолический и диастолический объемы. Это ведет к уменьшению напряжения стенок ЛЖ, в результате чего улучшаются трофика наиболее чувствительных к гипоксии субэндокардиальных слоев миокарда и коронарный кровоток [26]. Снижение эластических свойств аорты может рассматриваться как одно из патогенетических звеньев формирования ряда органических изменений миокарда, в т.ч. гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), ухудшения трофики субэндокардиальных отделов, а также как независимый фактор риска смертности от ССЗ. Поэтому важное клиническое значение имеет улучшение эластических свойств крупных сосудов с помощью антигипертензивной терапии.

Одним из показателей, отражающих эластичность аорты, является скорость распространения пульсовой волны (СПВ). Величина этого показателя в значительной степени зависит от отношения толщины стенки сосудов к их радиусу и от эластичности [25]. Чем ригиднее и толще сосуд и меньше его радиус, тем выше СПВ. В норме СПВ в аорте равна 4–6 м/с, в менее эластичных артериях мышечного типа, например, лучевой — 8–12 м/с. С возрастом эластичность сосудов снижается, а СПВ возрастает. Она увеличивается также при повышенном АД, поскольку в этом случае сосуды напряжены, и степень их возможного дальнейшего растяжения снижается. Наконец, увеличению СПВ способствует уменьшение эластичности аорты вследствие роста систолического и снижения диастолического аортального давления. Таким образом, СПВ отражает эластичность артериальной системы в целом. В настоящее время СПВ в аорте рассматривается как один из прогностических признаков, свидетельствующих о риске заболеваемости и смертности от ССЗ [27].

В этой связи заслуживают внимания результаты другого, недавно завершеного исследования, выполненного в Волгоградской государственной медицинской академии, целью которого явилась оценка возможности коррекции СПВ у 45 пациентов с АГ II–III ст. тяжести, высокого и очень высокого риска, при 6-месячной монотерапии рилменидином.

Измерение СПВ осуществлялось с помощью компьютеризированного устройства Colson (про-

токол исследования и оборудование аналогичное таковому в исследовании Complior, который автоматически рассчитывал СПВ). Принцип действия этого прибора заключается в следующем: прибор регистрирует и анализирует форму пульсовой волны (ПВ) в сонной и бедренной артериях, а затем время задержки ПВ между сонной и лучевой артериями. При этом с учетом влияния дыхательного цикла на СПВ исследование производится за 10 сердечных циклов с последующим расчетом среднего значения времени задержки. Расстояние (D), пройденное ПВ, измеряется по поверхности тела между точками регистрации: каротидно-фemorальная (КФ) скорость ПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации бедренной артерии в паховой области, и каротидно-радиальная (КР) СПВ — от яремной вырезки грудины до пульсации лучевой артерии в области шиловидного отростка. Время (t), за которое ПВ проходит эти расстояния, определяется этим прибором автоматически. СПВ определяется как отношение D/t. Этот метод позволяет получать достоверные и воспроизводимые результаты и может использоваться в общеклинической практике для оценки индивидуального риска сердечно-сосудистых осложнений у больных.

Для оценки состояния эндотелиальной функции сосудов среднего и крупного калибра использовались пробы с сублингвальным приемом 500 мкг нитроглицерина (СПВ регистрировалась через 5 мин после приема препарата) и проба с реактивной гиперемией (СПВ регистрировалась сразу после снятия манжеты через 30 и 60 сек). Разница между исходной СПВ и после пробы составляла показатель  $\Delta$  СПВ. Увеличение этого показателя свидетельствовало о снижении эластичности сосудов, а уменьшение  $\Delta$  СПВ — об улучшении их эластичности. Пробы проводились по стандартному протоколу утром, натощак, после 10–15 мин. отдыха в горизонтальном положении. Первой проводилась проба с нитроглицерином. Интервал между пробами составлял не менее 30 минут.

В этом исследовании отмечалось достоверное снижение СПВ на КФ и КР участках на 21,7% и 20,1% соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 1).

**Таблица 1**

Динамика СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином

| Показатель  | Исходно  | 6 месяцев |
|-------------|----------|-----------|
| СПВ КФ, м/с | 12,9±0,8 | 10,2±1,2* |
| СПВ КР, м/с | 10,3±0,1 | 8,1±1,5*  |

Примечание: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Терапия рилменидином приводила к улучшению показателя  $\Delta$  СПВ, как во время пробы с нитроглицерином, так и пробы с реактивной гиперемией.



Это свидетельствует о том, что терапия рилменидином благоприятно влияет на процессы эндотелий-независимой (ЭНЗВД) и ЭЗВД. И этот положительный эффект наиболее выражен в отношении сосудов среднего калибра (таблицы 2 и 3).

Таблица 2

Динамика изменений СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином во время пробы с приемом нитроглицерина

| Показатель   | Исходно | 6 месяцев |
|--------------|---------|-----------|
| ΔСПВ КФ, м/с | 2,1±0,7 | 1,1±0,4*  |
| ΔСПВ КР, м/с | 2,9±0,9 | -1,2±0,3* |

Примечание: Δ — изменение показателя \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Таблица 3

Динамика изменений СПВ у больных АГ в процессе лечения рилменидином во время пробы с реактивной гиперемией

| Показатель   | Исходно  | 6 месяцев |
|--------------|----------|-----------|
| ΔСПВ КФ, м/с | 0,9±0,4  | 0,8±0,4   |
| ΔСПВ КР, м/с | -1,1±0,3 | -2,3±0,4* |

Примечание: Δ — изменение показателя \* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными значениями у пациентов с АГ.

Таким образом, результаты исследования, выполненного в Волгограде, свидетельствуют об улучшении эластических свойств артерий крупного и среднего калибра у больных АГ высокого и очень высокого риска под влиянием Альбарела®.

## Литература

1. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Артер гиперт 2001; 7(1): 4-16.
2. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. J Pharmacol Exp Ther 1984; 230: 232-6.
3. Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazolinique -guanidinique: un concept en evolution. Lettre du Pharmacologue 1989; 6(Suppl): 3.
4. Fiorentini C, Guillet C, Guazzi M. Etude multicentrique en double aveugle comparant la rilmenidine 1 mg et l'hydrochlorothiazide 25 mg chez 244 patients JAMA 1990; (special issue): 45-50.
5. Dallochio M, Gosse P, Fillastre JP, et al. La rilmenidine, un nouvel antihypertenseur dans le traitement de premiere intention de l'hypertension arterielle essentielle. Etude multicentrique en double aveugle contre atenolol. Arch Mal Coeur Vaiss 1991; 84(special issue): 42.
6. Fillastre JP, Letac B, Galinier F, et al. A multicenter double-blind comparative study of rilmenidine and clonidine in 333 hypertensive patients. Am J Cardiol 1988; 61: 81d-5.
7. Scemama M, Fevrier B, Beucler I, et le groupe des medecins Euraxi SA. Lipid profile and antihypertensive efficacy in dyslipidemic hypertensive patients; comparison of rilmenidine with captopril. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26(Suppl 2): 34-9.
8. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after one year treatment with rilmenidine: a double-blind, randomized, controlled study versus nifedipine. Int Symp 69th Annual Scientific Session of the AHA New Orleans 1996; Abstract.
9. Luccioni R. Evaluation pharmaco-epidemiologique de la rilmenidine chez 18335 hypertendus. Presse Med 1995; 24: 1857-64.
10. Ostermann G, Brisgand B, Schmitt J, Fillastre Jp. Efficacy and acceptability of rilmenidine for mild-to-moderate systemic hypertension. Am J Cardiol 1988; 61: 760-800.
11. Harron DWG, Hasson B, Regan M, et al. Effects of rilmenidine and clonidine on the electroencephalogram, saccadic eye movements, and psychomotor function. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26 (Suppl 2): 48-54.
12. Dollery CT, Wilson IV, Pragnell AA, et al. Rilmenidine in mild-to-moderate essential hypertension. A double-blind, randomized parallel-group, multicenter comparison with methyldopa in 157 patients. Curr Ther Res 1990; 47: 194-221.
13. Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. Eur Heart J 1998; 19(Suppl. F): F14-8.
14. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Симпатолитики нового поколения: перспективы контроля артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2003; 2: 46-52.

## Заключение

Результаты отечественных исследований и данные зарубежных работ свидетельствуют о том, что Альбарел® — селективный АИР, симпатолитик нового поколения, обеспечивает не только адекватный и долговременный контроль АД, но и обладает рядом других положительных метаболических и сосудистых эффектов. Среди них необходимо отметить уменьшение ИР, улучшение эндотелиальной функции и эластических свойств сосудов среднего и крупного калибров. Учитывая вышеназванные характеристики препарата, вполне логичным и естественным выглядит включение АИР в основной список антигипертензивных препаратов и во втором пересмотре Российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [28]. Формально ниша этого класса обозначена как сопутствующие метаболические нарушения, однако в реальной клинической практике их применение может быть значительно шире, т.е. данную группу препаратов можно применять и в тех ситуациях, когда имеются противопоказания для назначения β-адреноблокаторов, ИАПФ, АК, диуретиков. АИР эффективны в комбинации практически со всеми классами антигипертензивных препаратов. Кроме того, применение АИР целесообразно при многих клинических ситуациях, связанных с повышением активности СНС — женщины в постменопаузе, ИР, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма.

Таким образом, АИР, в частности Альбарел®, отвечают всем современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам, и могут широко использоваться в клинической практике для лечения различных групп пациентов с АГ.

15. De Luca D, Izzo R, Fontana D, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double – blind parallel study versus amlodipine. J Hypertens 2000; 18: 1515-22.
16. Julius S, Gudbradson T, Jamerson K, et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. J Hypertension 1991; 9: 983-6.
17. Д.В.Небиеридзе, А.Н.Бритов Т.В.Апарина и др. Моксонидин – современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. Кардиология 1999; 1: 37-42.
18. Haenni A, Lithell HO. Moxonidin improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. J Hypertens 1999; 17 (Suppl 3): S29-35.
19. Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. London 1994.
20. Pepine CJ, Handberg EM, Rhonda M, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290(21): 2805-61.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
22. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
23. Rayener 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 Opinion 2004; 20(3): 359-67.
24. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2003. Guidelines Committee. J Hypertens 2003; 21: 1011-53.
25. Шмидт Р, Тевс Г. Физиология человека. Москва 1986; 104-23.
26. O'Rourke M. Target organ damage: use of pulse wave analysis as a manifestation of aortic degeneration in the assessment of hypertension. Vasc Med 2002; 7(2): 83-5.
27. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. Arch Mal Coeur Vaiss 2002; 95(12): 1215-8.
28. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 6 (Приложение).

Поступила 23/01-2006