

Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертонией в связи с использованием нолипрела

И.В.Логачева, И.В.Иванова, И.В.Цыпляшова, С.П.Кривилева, Л.В.Почепцова
Государственная медицинская академия, Республиканский диагностический центр, Ижевск

Резюме. Целью исследования явилось изучение влияния нолипрела на почечную гемодинамику и установление корреляционных взаимоотношений в сосудистых регионах сердце – почки. **Проведено** открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в которое были включены 35 больных артериальной гипертонией (АГ) I–II степени, в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $55,8 \pm 7,8$ года), мужчин 9, женщин 26. В процессе терапии осуществлялся контроль за уровнем артериального давления (АД), жесткостью крупных артерий, ремоделированием сердца, общим периферическим сопротивлением сосудов, показателями почечного кровотока. Все исследования проводили до и через 6 мес терапии.

Результаты. К концу 6-го месяца у 88,6% больных достигнут целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст. Отмечено достоверное положительное влияние препарата на процесс ремоделирования сердца – уменьшение толщины межжелудочковой перегородки (на 9,9%), относительной величины стенок (на 4,5%), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) на 9,5%, увеличением соотношения E/A с $0,8 \pm 0,07$ до $1,1 \pm 0,08$ ($p < 0,01$). Терапия нолипрелом способствовала снижению почечных индексов сопротивления (особенно на уровне устья почечных артерий и междолевых артерий почек) – R_i уменьшился на 5,9 и 9,2% соответственно; $p < 0,01$, а P_i – на 2,5 и 9,7%; $p < 0,01$, снижению систолодиастолического соотношения ($p < 0,01$), достоверному повышению скоростных показателей почечного кровотока. Установлена прямая зависимость почечных индексов периферического сопротивления от жесткости крупных артерий, среднего и пульсового АД, ИММЛЖ, общего периферического сосудистого сопротивления.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают факт наличия раннего сердечно-сосудистого ремоделирования (в первую очередь поражение важнейших органов-мишеней – сердца и почек) у больных мягкой и умеренной гипертонией. Терапия нолипрелом способствует снижению периферической резистентности крупных и мелких сосудов, уменьшению гипертрофии миокарда и восстановлению диастолической функции левого желудочка. Нолипрел улучшает почечный кровоток благодаря снижению периферического сосудистого сопротивления на уровне устья почечных артерий, ворот почки и внутрипочечных сосудов, что свидетельствует о ренопротективных свойствах препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сердечно-сосудистое ремоделирование, нолипрел.

Noliprel-induced cardiac and renal morphofunctional changes in patients with arterial hypertension

I.V. Logacheva, I.V. Ivanova, I.V. Tsypliyashova, S.V. Krivileva, L.V. Pocheptsova

Summary. The objective of the study was to examine the effects of noliprel on renal hemodynamics and to establish correlations in the vascular regions of the heart and kidneys. The authors performed a 6-month open randomized study that included 35 patients (9 males and 26 females) aged 40 to 65 years (mean $55,8 \pm 7,8$ years) who had grades 1 and 2 arterial hypertension (AH). Blood pressure (BP), the rigidity of large arteries, cardiac remodeling, total peripheral vascular resistance, and renal blood flow were monitored during therapy. All studies were performed before and 6 months after therapy.

Results: The target BP ($< 140/90$ mm Hg) was achieved in 88.6% of the patients by the end of the sixth month. The drug was found to have a positive effect on cardiac remodeling – reductions in the thickness of the interventricular septum (by 9.9%), the relative thickness of the walls (by 4.5%), the left ventricular myocardial mass index (LVMMI) (by 9.5%) and an increase in the E/A ratio from $0,8 \pm 0,07$ to $1,1 \pm 0,08$ ($p < 0,01$). Noliprel therapy decreased renal resistance indices (RI) (particularly at the level of the ostium of renal arteries and interlobar renal arteries) – RI reduced by 5.9 and 9.2, respectively ($p < 0,01$) and P_i decreased by 2.5 and 9.7% ($p < 0,01$), reduced the systolic/diastolic ratio ($p < 0,01$), and significantly increased renal blood flow velocities. There was a direct relationship of the renal indices of peripheral resistance to the rigidity of large arteries, mean and pulse BP, LVMMI, and total peripheral vascular resistance.

Conclusion. The results of the study confirm that there is an early cardiovascular remodeling (primarily damages to the most important target organs – the heart and kidneys) in patients with mild and moderate hypertension. Noliprel therapy reduced the peripheral resistance of large and minor vessels, diminished myocardial hypertrophy, and recovered left ventricular diastolic function. Noliprel improves renal blood flow due to diminished peripheral vascular resistance at the level of the ostium of renal arteries, the renal portal and intrarenal vessels, which suggests that the drug has renal protective properties.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular remodeling, noliprel.

Современный этап исследования эффективности антигипертензивных препаратов у больных артериальной гипертонией (АГ) предполагает не только достижение целевого уровня артериального давления (АД), но и учитывает преимущественное их влияние на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования [1]. Действительно, степень поражения органов-мишеней определяет риск развития сердечно-сосудистых осложнений [2]. Перспективы в области эффективной антигипертензивной терапии вновь (как и в 60–80-х годах прошлого столетия) связываются с необходимостью комбинированной терапии у большинства пациентов. В отличие от прошлых лет в настоящее время врач располагает современными комбинациями препаратов, обеспечивающими воздействие на основные патофизиологические механизмы гипертензии: натрий-объемзависимый и регулирующий состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В связи с этим определенное значение приобретает изучение динамики морфофунк-

циональных показателей сердца и почек у больных АГ после применения фиксированной низкодозовой комбинации, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретик. Многочисленными международными и отечественными клиническими исследованиями, проводимыми в течение последних десяти лет, установлена высокая эффективность первой низкодозовой комбинации периндоприла (2 мг) и индапамиды (0,625 мг) у больных мягкой и умеренной АГ, обеспечивающей у 80% больных целевой уровень АД [3–8]. Тем не менее важнейшим критерием эффективности антигипертензивных препаратов является уменьшение прогрессирования заболевания на уровне сосудистых регионов сердца и почек. В ряде исследований по нолипрелу продемонстрировано достоверное снижение гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [9–11]. Кроме того, показано корригирующее влияние нолипрела на нарушенную микроциркуляцию [12–14]. Однако практически отсутствуют публикации, связанные с влиянием

Таблица 1. Динамика АД, ЖКА и ЧСС у больных АГ

Неделя лечения	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Среднее АД, мм рт. ст.	Пульсовое АД, мм рт. ст.	ЖКА, мм рт. ст./мл	ЧСС уд/мин
Здоровые лица	126,1±2,4	80,3±2,0	87,3±1,9	43,1±1,79	0,67±0,08	72,0±1,8
0	165,4±3,5#	92,5±2,1	116,8±2,5#	73,9±2,3#	0,96±1,2#	72,8±1,8
4	147,5±1,98	89,5±2,1	108,8±1,4	58,1±2,1	0,83±0,9	70,5±1,8
24	130,1±2,3*	80,7±1,3*	97,1±1,8*	49,3±1,8*	0,74±0,3*	71,1±1,9

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых.

Таблица 2. Динамика морфофункциональных показателей сердца в ходе терапии нолипрелом

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
КДР, мм	50,3±1,42	51,2±0,98	49,8±0,79	-2,7
КСР, мм	30,2±0,9	33,7±0,96	33,1±0,73	-1,7
КДО, мл	102,1±3,4	127,0±3,1	108,6±5,3	-14,5
КСО, мл	38,5±7,4	50,3±6,5	42,8±7,7	-14,9
ФВ, %	67,2±2,4	64,9±1,1	65,7±1,0	1,2
ОПСС, дин × с × с ⁻⁵	1501±143	2186±166	1883±200	-13,8
ММЛЖ, г	139,9±7,3	180,9±7,4	157,1±6,5	-13,1
ИММЛЖ, г/м ²	85,9±1,8	116,4±1,6#	106,1±1,7*	-9,5
ТМЖП, мм	7,2±0,38	9,7±0,48#	8,7±0,39*	-9,9
ЗСЛЖ, мм	7,2±0,38	9,5±0,83#	9,1±0,47	-3,7
ОТС	0,38±0,03	0,44±0,01#	0,42±0,02**	-4,5

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению группой здоровых.

нолипрела на состояние кровообращения в почках. Целью исследования явилось изучение влияния нолипрела на почечную гемодинамику и установление корреляционных взаимоотношений в сосудистых регионах сердца – почки.

Проведено открытое рандомизированное исследование длительностью 6 мес, в которое были включены 35 больных АГ I–II степени, в возрасте от 40 до 65 лет (55,8±7,8 года), мужчин 9 (25,7%), женщин 26 (74,3%). Давность заболевания составляла от 1 года до 15 лет (в среднем 7,5±0,9 года). За 5 дней до включения больного в исследование отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. Нолипрел ("Сервье", Франция) назначали утром по 1 таблетке (периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг). При отсутствии клинического эффекта через 3 мес терапии дозу нолипрела увеличивали до 2 таблеток в сутки.

В работу не включали пациентов при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца, перенесенного инсульта, хронической сердечной недостаточности (III–IV функциональный класс), нарушений ритма сердца и проводимости, сахарного диабета, пороков сердца, нарушений функции печени и почек, гиперчувствительности к ингибиторам ИАПФ в анамнезе. У 20 здоровых лиц (средний возраст 53,2±6,2 года) оценивали исходное состояние внутрисердечной и почечной гемодинамики.

Контроль за уровнем АД осуществляли на основании динамики систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), расчета среднего АД [среднее АД = ДАД + (САД–ДАД)/3] и пульсового давления (пульсовое АД=САД–ДАД). Жесткость крупных артерий (ЖКА) оценивали как соотношение пульсового АД к ударному объему. В ходе лечения оценивали динамику частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили на аппарате "ALOCA-4000" (Япония) по стандартной методике. В М-режиме измеряли конечный диастолический (КДР) и систолический (КСР) размеры ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). По известным формулам определяли КДО и КСО, фракцию выброса (ФВ) ЛЖ; общее периферическое сопротивление (ОПСС). Относительную величину стенок вычисляли по формуле: ОТС=(ТМЖП+ТЗС)/КДР. Расчет массы

миокарда ЛЖ (ММЛЖ) осуществлялся по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДР + ТМЖП + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6$ (Devereux, S.Alonso). Индекс ММЛЖ определяли как соотношение ММЛЖ к площади поверхности тела (D. Dubois). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам параметров трансмитрального кровотока. Определяли максимальную скорость раннего диастолического потока (Е), максимальную скорость потока предсердной систолы (А), отношение Е/А, время изоволюметрической релаксации ЛЖ (IVRT), время замедления скорости раннего диастолического потока (DTE).

УЗДГ сосудов почек проводили в горизонтальном положении больного на аппарате "ALOCA-4000" (Япония), с применением цветового доплеровского картирования и импульсной волновой доплерографии конвексным датчиком 3,5 МГц при угле сканирования не более 60°. Кровоток в почечной артерии (ПА) оценивали на уровне устья ПА, ворот почки и междолевой артерии каждой почки, затем данные усредняли. По ходу ПА (от устья к дистальным отделам) в спектральном доплеровском режиме оценивали следующие линейные показатели: пиковую систолическую скорость кровотока (Vs), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока (Ved), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (Vmean), систолодиастолическое отношение скоростей (s/d), показатели периферического сопротивления: индекс пульсации (Pi), индекс периферического сопротивления (Ri) [15]. Расчеты производились по формулам: $s/d = Vs/Ved$, $Pi = (Vs - Ved)/Vmean$, $Ri = (Vs - Ved)/Vs$, где Vs – пиковая систолическая скорость кровотока, Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, Vmean – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

Все исследования проводили до и через 6 мес терапии. Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 98. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий t Стьюдента. Взаимосвязь параметров оценивали путем расчета коэффициента корреляции r. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика основных параметров диастолической функции ЛЖ

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
VE, см/с	77,0±2,5	59,2±5,6	65,8±3,4	11,1
VA, см/с	45,0±2,5	68,3±4,7	61,7±5,6	-9,6
E/A	1,7±0,07	0,8±0,07#	1,1±0,08**	32
IVRT, мс	68,5±0,3	103,8±6,8	80,8±9,4	-22,1
DTE, мс	159,0±6,7	220,7±7,2	173,5±6,7	-21,3

Таблица 4. Динамика показателей почечного кровотока под влиянием терапии нолипрелом

Показатель	Здоровые лица	АГ I–II степени		Δ%
		исходно	через 6 мес	
Устье почечных артерий				
Ri	0,62±0,03	0,67±0,02#	0,63±0,02**	-5,9
Pi	1,12±0,04	1,16±0,1#	1,13±0,06*	-2,5
S/d	2,24±0,13	3,1±0,17#	2,6±0,08**	-16,1
Vs, см/с	72,0±2,5	56,1±2,15	68,45±1,31*	+22,2
Vd, см/с	36,5±1,05	25,6±1,3#	32,1±0,9*	+25,2
Vmean, см/с	51,6±2,96	35,5±3,06	40,8±2,16	+15,1
Ворота почек				
Ri	0,59±0,04	0,65±0,04#	0,62±0,03**	-4,5
Pi	1,1±0,06	1,17±0,08#	1,13±0,1*	-3,4
S/d	2,43±0,1	2,91±0,22#	2,85±0,2	-2,06
Vs, см/с	48±2,3	53,91±1,72	57,51±1,6	+6,6
Vd, см/с	20,2±3,1	18,6±2,88	20,8±1,04	+11,8
Междолевые артерии почек				
Ri	0,58±0,03	0,65±0,02#	0,59±0,04**	-9,2
Pi	1,0±0,12	1,12±0,13#	0,92±0,16**	-9,7
S/d	2,45±0,15	2,54±0,09#	2,32±0,13**	-8,6
Vs, см/с	34±3,2	31,47±2,56	34,7±1,02	+10,2
Vd, см/с	13,3±2,5	11,2±0,88	13,9±0,8*	+24,1
Vmean, см/с	21±3,81	19,9±1,23	21±0,29	+5,5

Таблица 5. Корреляционная зависимость между почечными индексами периферического сопротивления и некоторыми показателями центральной гемодинамики

Показатель	Устье почечных артерий				Междолевые артерии почек			
	Pi		Ri		Pi		Ri	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Среднее АД	0,6	0,001	0,34	нд	0,79	0,001	0,42	<0,05
Пульсовое АД	0,7	0,001	0,3	нд	0,37	нд	0,38	нд
ЖКА	0,58	0,001	0,42	<0,05	0,56	0,001	0,43	<0,05
E/A	-0,5	0,01	-0,3	нд	-0,32	нд	-0,54	0,01
ИММЛЖ	0,52	0,01	0,4	<0,05	0,59	0,001	0,52	0,01
ОТС	0,21	нд	0,33	нд	0,31	нд	0,29	нд
ОПСС	0,88	0,001	0,72	0,001	0,86	0,001	0,82	0,001

Примечание. нд – недостоверно.

Результаты и обсуждение

Результаты динамики уровня АД (САД, ДАД, среднего АД и пульсового АД), ЖКА и ЧСС больных АГ и группы здоровых лиц представлены в табл. 1. У больных АГ исходные цифры САД, ДАД, среднего и пульсового АД составляли соответственно 165,4±3,5; 92,5±2,1; 116,8±2,5 и 73,9±2,3 мм рт. ст., т.е. отражали умеренную степень гипертензии. ЖКА у больных АГ достоверно превышала аналогичный показатель в группе здоровых. ЧСС находилась в пределах нормальных значений. Из 35 пациентов с АГ I–II степени на фоне лечения нолипрелом у 20 (57,2%) к концу 4-й недели лечения достигнут уровень АД<140/90 мм рт. ст., у 4 (11,4%) больных в связи с необходимостью достижения целевого уровня АД к концу 3-го месяца доза нолипрела была увеличена в 2 раза. К концу 6-го месяца у 31 (88,6%) больного достигнут целевой уровень АД.

Важным критерием, отражающим влияние препарата на мелкие и крупные артерии, является динамика среднего АД, пульсового АД и ЖКА. О ригидности крупных артерий свидетельствовало достоверное по сравнению со здоровыми лицами исходное повышение пульсового АД и ЖКА (см. табл. 1). В процессе лечения нолипрелом регистрировалось снижение ригидности стенок круп-

ных артерий (пульсовое АД снизилось на 23,4%; $p<0,05$; ЖКА – на 22,9%; $p<0,05$). Среднее АД как показатель резистентности мелких артерий также уменьшилось по сравнению с исходным на 16,8% ($p<0,05$). ЧСС в ходе терапии существенно не изменялась.

В процессе терапии нолипрелом отмечено положительное влияние препарата на процесс ремоделирования сердца (табл. 2). Так, к 6-му месяцу терапии наблюдали достоверное уменьшение ТМЖП (на 9,9%), ОТС (на 4,5%), ИММЛЖ (на 9,5%). При этом необходимо отметить наличие нормальной геометрии ЛЖ у 15 (42,8%) пациентов, концентрического типа ремоделирования у 18 (51,4%) человек, у 2 больных зарегистрирован эксцентрический тип ремоделирования ЛЖ. Через 6 мес курсовой терапии нолипрелом увеличилось число больных с нормальной геометрией ЛЖ до 25 человек (на 27,9%). Параллельно отмечено существенное снижение ОПСС на 13,8%. Что касается диастолической функции, то исходно у 22 (63,8%) больных АГ наблюдали "нерестриктивный" (гипертрофический) тип дисфункции, с уменьшением отношения $E/A<1$, увеличением $IVRT>90$ мс и $DTE>220$ мс (табл. 3). Под влиянием антигипертензивной терапии отмечено уменьшение "гипертрофического" типа диастолической дисфункции, что было

обусловлено достоверным увеличением отношения пиков скоростей трансмитрального потока, снижением исходно высоких показателей времени изоволюметрического расслабления и раннего диастолического наполнения. Одновременно установлена обратная корреляция между соотношением пиковых скоростей (Е/А) и пульсовым АД ($r=-0,42$; $p<0,05$), Е/А и жесткостью крупных артерий ($r=-0,54$; $p<0,001$), а также зарегистрирована прямая связь между ЖКА и ИММЛЖ ($r=0,85$; $p<0,001$), ЖКА и ОПСС ($r=0,92$; $p<0,001$).

Антигипертензивная терапия нолипрелом сопровождалась улучшением почечной гемодинамики (табл. 4). Исходно у больных АГ I–II степени наблюдали достоверное уменьшение скоростных показателей кровотока (по сравнению со здоровыми лицами) как на уровне устья почечных артерий и ворот почек, так и на уровне внутрпочечного кровотока (междольевые артерии). Помимо того, зарегистрированы высокие индексы почечного периферического сопротивления. Терапия нолипрелом способствовала значимому снижению индексов сопротивления (особенно на уровне устья почечных артерий и междольевых артерий почек) – R_i уменьшился на 5,9 и 9,2% соответственно; $p<0,01$, а P_i – на 2,5 и 9,7%; $p<0,01$. Одновременно определялось снижение систолидиастолического соотношения ($p<0,01$). Адекватное (под влиянием терапии нолипрелом) снижение индексов почечного сопротивления сопровождалось достоверным повышением скоростных показателей почечного кровотока, как в устье почечных артерий (V_d увеличилась на 25,2%; $p<0,05$), так и в междольевых артериях (V_d увеличилась на 24,1%, $p<0,05$). Установлена прямая зависимость почечных индексов периферического сопротивления от ЖКА, среднего АД, пульсового АД, ИММЛЖ, ОПСС (табл. 5).

Результаты проведенного исследования подтверждают факт наличия раннего сердечно-сосудистого ремоделирования (в первую очередь поражение важнейших органов-мишеней – сердца и почек) у больных мягкой и умеренной гипертензией. На сегодняшний день является доказанным наличие повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы у больных АГ и связанной с ней системностью поражения [16, 17]. В целом ряде исследований было установлено, что блокада активности ангиотензина II ИАПФ периндоприлом приводит к уменьшению массы гипертрофированного миокарда, блокированию ремоделирования и скорости прогрессирования атеросклеротического сосудистого поражения [18, 19]. В то же время известно, что терапия индапамидом также способствует регрессии гипертрофии миокарда вследствие снижения активности АПФ в плазме крови и миокарде [20], а также оказывает прямое вазодилатирующее действие как за счет блокады потенциалозависимых кальциевых каналов [21, 22], так и посредством увеличения синтеза эндотелиального простациклина [23, 24].

В процессе лечения нолипрелом уже к 4-й неделе лечения у 57,2% больных отмечено достоверное снижение АД, сопровождаемое уменьшением ригидности стенок крупных артерий и снижением резистентности мелких артерий. Через 6 мес терапии фиксированной низкодозовой комбинацией целевой уровень АД был достигнут у 88,6% больных. В отношении влияния нолипрела на ММЛЖ наше исследование оказалось созвучным с другими клиническими работами [9, 10, 25], показавшими способность низкодозовой комбинации уменьшать гипертрофию ЛЖ. Одновременно было установлено улучшение диастолического расслабления миокарда после 6-месячного назначения нолипрела. У больных АГ I–II степенью выявлено достоверное (по сравнению с группой здоровых лиц) нарушение кровоснабжения на уровне почек, с одновременным повышением индексов периферического сопротивления и систолидиастолического соотношения. Нолипрел достоверно уменьшал сопротивление в сосудистых реги-

НОВОЕ

Нолипрел®

ПЕРИНДОПРИЛ 2 мг + ИНДАПАМИД 0,625 мг

**ЕДИНСТВЕННАЯ
НИЗКОДОЗОВАЯ
КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ АГ В
КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТА
ПЕРВОГО ВЫБОРА**

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

*за счет двойного
фармакологического
действия*

ВЫСОКАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

*благодаря низким дозам
компонентов*

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ

*простой режим дозирования –
1 таблетка в день*



**В случае более
тяжелого течения АГ –
НОЛИПРЕЛ *форте***



онах почки и приближал показатели индексов периферического сопротивления в почечных артериях у больных АГ к нормативным показателям группы здоровых лиц.

Таким образом, проведенное исследование позволяет говорить о позитивном (нормализующем) влиянии нолипрела на морфофункциональные показатели сердца и почек у больных АГ I–II степени. Снижение АД, по-видимому, связано с уменьшением как общего периферического сосудистого сопротивления (снижение ЖКА и мелких сосудов), так и с уменьшением ригидности сосудов почек, повышением скоростных показателей в почечных артериях и внутрипочечных сосудах, что указывает на ренопротективные свойства препарата.

Литература

1. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце. 2002; 1 (5): 228–31.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
3. Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность нолипрела при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология. 2004; 3: 66–9.
4. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
5. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chastang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as the first-line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertension 2000; 18: 327–37.
6. Chamudet X, Phong Chau N, De Champvallins M. Very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. Am J Hypertension 2000; 4: 140 A.
7. Morgan T, Anderson A. Low-dose combination therapy (perindopril, indapamide) compared with irbesartan monotherapy. J Hypertension 2001; 19 (Suppl. 2): 235.
8. Галеева З.М., Галавич А.С. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации гипотензивных препаратов на клинико-биохимические характеристики больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2003; 9 (6): 221–4.
9. De Luca N, Safar ME. Efficacy of a very-low-dose perindopril 2mg/indapamide 0,625 mg on cardiac hypertrophy in hypertensive patients: the REASON project. J Hypertension 2002; 20 (4).
10. Asmar R, London G, Benetos A et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J Hypertension 2001; 14: 115A.
11. Asmar R, London GM, O'Rourke ME et al. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients. A comparison with atenolol. J Hypertension 2001; 38: 922–6.
12. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S et al. Treatment based on low-dose combination of perindopril and indapamide reduces albuminuria more effectively than enalapril in hypertensive type 2 diabetic patients. J Hypertension 2002; 15: 21A–22A.
13. Rakusan K, Cicuttì N, Maurin A et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Microvasc Res 2000; 59: 243–54.
14. Hayakawa H, Coffee K, Raij L. Endothelial dysfunction and cardio-renal injury in experimental salt-sensitive hypertension. Effect of antihypertensive therapy. Circulation 1997; 96: 2407–13.
15. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология М: Реальное время. 2003.
16. Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 7–11.
17. Шляхто Е.В. Патогенез гипертонической болезни. Сердечная недостаточность 2002; 3 (1): 12–4.
18. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Павлов В.И., Самойленко В.В. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Кардиология. 2003; 5: 60–6.
19. Чазова И.Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ – изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Consilium medicum. 2002; 4 (3): 125–9.
20. Bocker W, Hupf H et al. Effects of indapamid in Rats with Pressure overload Left ventricular Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
21. Del Rio M, Chulia T, Merchan-Perez A et al. Effects of indapamide on atherosclerosis development in cholesterol fed rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
22. Mirroneau J, Savineau JP, Mirroneau C. Effects of indapamide on the electromechanical properties of rat miometrium and rat portal vein. J Pharmacol Exp Theor 1986; 236: 519–25.
23. Juaguerro DC, Schini VB, Vanboutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-depend production of cyclic guanosin monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. Am Heart 1991; 122 (2): 1204–9.
24. Richard V, Joannides R, Henry JP et al. Fixed-dose combination of perindopril with indapamide in spontaneously hypertensive rats: haemodynamic, biological and structural effects. Hypertension 1996; 14 (12): 1447–57.
25. Лопатин Ю.М., Иваненко В.В., Семенова Н.В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология. 2004; 5: 48–53.