

Л.Г. Ратова, ... Фиксированная комбинация трандолаприла с верапамилом при АГ...

Эффективность лечения больных артериальной гипертонией фиксированной комбинацией трандолаприла с верапамилом СР

Л.Г. Ратова¹, И.Е. Чазова¹, М.Б. Анциферов², Ю.Б. Белоусов³, В.С. Моисеев⁴,
М.В. Шестакова⁵

¹ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии;

²Департамент здравоохранения г. Москвы; ³Российский государственный медицинский университет;

⁴Университет дружбы народов; ⁵Эндокринологический научный центр. Москва, Россия

Fixed trandolapril and verapamil SR combination effectiveness in arterial hypertension patients

L.G. Ratova¹, I.E. Chazova¹, M.B. Antsiferov², Yu.B. Belousov³, V.S. Moiseev⁴,
M.V. Shestakova⁵

¹Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies; Moscow Healthcare Department; Russian State Medical University; People's Friendship University; Endocrinology Research Center. Moscow, Russia.

Цель. Оценить эффективность, частоту достижения целевого уровня артериального давления (АД) и переносимость лечения фиксированной комбинацией трандолаприла с верапамилом (Тарка) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) I-II степеней (ст.).

Материал и методы. В исследование были включены 100 больных АГ; выбыли 7 больных, 4 пациента исключены из-за нарушения критериев включения. Полностью завершили исследование 89 пациентов (36% мужчин и 64% женщин) 27-74 лет (средний возраст 56,6±10,8) со средней длительностью АГ 9,1±8 лет. Через 3-14 дней «чистого фона» среднее АД клиническое (кл.) – 158,1±9,3/95,1±8,0 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75,2±7,4 уд/мин. АД соответствовало I ст. тяжести АГ у 40,5% и II ст. – у 59,5% пациентов. Антигипертензивную терапию использовали 58% пациентов, сопутствующие заболевания были у 85%, сахарный диабет 2 типа (СД-2) – у 17%, курили 20% больных.

Результаты. Все больные отреагировали на терапию препаратом Тарка в дозе 2/180 мг/сут. адекватным снижением АД. Антигипертензивный эффект достиг максимума к 4 неделе терапии. Лечение через 12 недель привело к достоверному снижению АД кл. ($\Delta = -28,9 \pm 11,0 / -18,4 \pm 8,1$; $p < 0,001$) и ЧСС ($\Delta = -6,0 \pm 6,6$; $p < 0,0001$). Целевой уровень АД был достигнут по систолическому АД (САД) у 82% больных, по диастолическому (ДАД) у 96% больных и у 80% пациентов по обоим показателям. Среди пациентов с СД-2 целевой уровень АД был достигнут у 71% пациентов. По данным СМАД через 12 недель лечения у 68 больных была достигнута нормализация АД у 88% по САД, у 99% по ДАД и у 88% по обоим показателям. Переносимость терапии у всех больных была хорошей, нежелательные явления (НЯ) отмечены у 9 пациентов.

Заключение. Хорошая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации трандолаприла с верапамилом обеспечивает достижение целевого уровня АД у 80% больных, сочетается с низкой частотой НЯ; это позволяет рекомендовать препарат на старте лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация трандолаприла с верапамилом.

Aim. To study the effectiveness, rates of target blood pressure (BP) level achievement, and safety of a fixed-dose trandolapril and verapamil SR combination (Tarka) in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study initially included 100 AH patients; 7 dropped out, and 4 were excluded due to inclusion criteria violation. The study protocol was completed by 89 participants (36% men, 64% women), aged 27-74 years (mean age 56,6±10,8 years), with mean AH duration of 9,1±8 years. After 3-14-day wash-out period, clinical mean systolic BP (SBP clin.) level was 158,1±9,3/95,1±8,0 mm Hg, and heart rate (HR) level – 75,2±7,4 bpm. BP level corresponded to Stage I AH in 40,5% of the patients, and to Stage II AH – in 59,5%. Eighty five per cent of the participants received antihypertensive medications, 17% had Type 2 diabetes mellitus (DM-2), 20% were smokers.

© Коллектив авторов, 2008
e-mail: lratova@gmail.ru

Артериальная гипертензия

Results. In all patients, Tarka therapy (2/180 mg/d) was associated with adequate BP reduction. Antihypertensive effect reached its maximum at Week 4 of the treatment. Twelve-week therapy resulted in significant decrease in BP clin., ($\Delta = -28,9 \pm 11,0 / -18,4 \pm 8,1$; $p < 0,001$) and HR ($\Delta = -6,0 \pm 6,6$; $p < 0,0001$). Target SBP, DBP or SBP+DBP levels were achieved in 82%, 96%, and 80%, respectively. In DM-2 patients, target BP level was achieved in 71%. According to 24-hour BP monitoring data, after 12 weeks of treatment, BP was normalized in 68 participants: in 88% – for SBP, in 99% – for DBP, and in 88% – for both SBP and DBP. In all patients, the treatment was well tolerated; adverse effects (AE) were registered in 9 individuals only.

Conclusion. Good antihypertensive effectiveness of fixed trandolapril and verapamil combination facilitated target BP level achievement in 80% of the patients, with low AE rates. Therefore, the medication could be recommended at initial treatment stage.

Key words: Arterial hypertension, fixed trandolapril and verapamil combination.

Монотерапия часто бывает недостаточно эффективной у больных артериальной гипертензией (АГ), и тогда назначают комбинацию антигипертензивных препаратов (АГП). В последних рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), комбинированная терапия низкими дозами АГП рекомендуется уже на старте лечения. Применение комбинации антигипертензивных препаратов позволяет быстро достигнуть целевого уровня артериального давления (АД) у большинства больных. Не менее важным при лечении рациональной комбинацией АГП является уменьшение частоты нежелательных явлений (НЯ). Использование фиксированных комбинаций позволяет дополнительно уменьшить затраты на лечение и увеличить приверженность пациента назначениям врача.

Одной из рациональных комбинаций является сочетание антагониста кальция (АК) с ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Для этой комбинации доказана хорошая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с высокой безопасностью и метаболической нейтральностью [1-4]. Комбинация этих двух классов АГП позволяет лучше контролировать АД у больных, не достигших его целевого уровня на фоне монотерапии, уменьшить количество побочных эффектов и улучшить качество жизни больных АГ [2].

ИАПФ и АК снижают АД за счет эффекта вазодилатации, оба класса этих АГП обладают натрийуретическим действием. Однако пути, с помощью которых осуществляется антигипертензивный эффект иАПФ и АК, кардинально различаются. Вазодилатирующее действие АК реализуется за счет препятствия входа ионов Ca^{++} в клетку [5], а иАПФ опосредуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) [6]. Это обеспечивает потенцирование действия препаратов данных классов при их совместном применении у больных АГ. Совместное назначение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать активацию контррегуляторных механизмов, снижающую антигипертензивную эффективность лекарственных препаратов. Например, иАПФ подавляют активность РААС и симпатoadренальной системы, активация которых снижает действенность АК [7]. Сочетанное применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить частоту развития НЯ. Отмечают, что по

данным рандомизированных исследований, частота появления кашля на фоне комбинированной терапии трандолаприлом верапамилом СР была ниже, чем при монотерапии трандолаприлом [8].

Помимо высокой эффективности и хорошей переносимости совместное применение иАПФ и АК обладает еще одним важным преимуществом – выраженным органопротективным эффектом, в частности нефропротективным. Это особенно важно, т.к. нарушение функции почек – одно из серьезных осложнений АГ, сахарного диабета (СД) и атеросклеротического поражения сосудов. При АГ основное повреждающее действие на почку оказывает повышенное внутриклубочковое давление [9]; ИАПФ и АК способны уменьшать внутриклубочковое давление. При этом первые действуют преимущественно на эфферентные артериолы клубочков, в то время как последние – на афферентные сосуды, поэтому их комбинация оказывает аддитивный эффект [10]. Совместное применение препаратов этих двух классов приводит к выраженному уменьшению внутриклубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому такая комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с гипертонической и диабетической нефропатией. При лечении комбинацией иАПФ трандолаприлом и АК верапамилом СР в течение года у пациентов с диабетической нефропатией наблюдали достоверно большее уменьшение экскреции альбумина, чем при лечении каждым из препаратов в отдельности [11]. Было обнаружено благотворное влияние этой комбинации препаратов на синтез оксида азота, нормализацию функции эндотелиальной системы и эндотелиальных клеток. Следует отметить, что иАПФ и АК относятся к метаболически нейтральным АГП, что делает эту комбинацию привлекательной для пациентов с нарушенными липидным, углеводным и пуриновым обменами. В России в настоящий момент зарегистрирована всего одна фиксированная комбинированная лекарственная форма, содержащая иАПФ и недигидропиридиновый АК – трандолаприл 2 мг + верапамил СР 180 мг (Тарка, ЭББОТ, США).

Цель исследования – оценить эффективность, частоту достижения целевого уровня АД и переносимость терапии фиксированной комбинацией

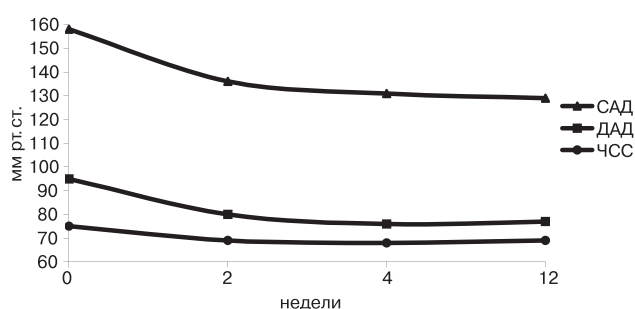


Рис. 1 Динамика АД кл. и ЧСС на фоне лечения препаратом Тарка (n=89).

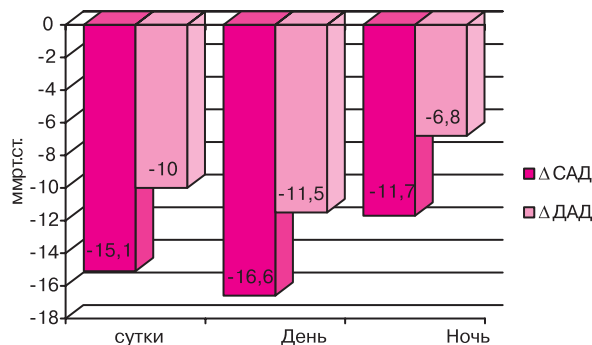
трандолаприла с верапамилом у пациентов с АГ I-II степени (ст.).

Материал и методы

В исследование включены 100 пациентов с АГ, из которых за время наблюдения выбыли 7 больных, в т.ч. 4 из-за развития НЯ. Еще 4 пациента исключены из анализа из-за нарушения критериев включения. Полностью завершили исследование 89 пациентов (36% мужчин и 64% женщин) в возрасте 27-74 лет (средний возраст — $56,6 \pm 10,8$), со средней длительностью АГ $9,1 \pm 8$ лет. Через 3-14 дней «чистого фона» среднее по группе АД клиническое (кл.) составило $158,1 \pm 9,3 / 95,1 \pm 8,0$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) $75,2 \pm 7,4$ уд./мин. АД соответствовало I ст. тяжести АГ у 40,5% и II ст. — у 59,5% пациентов согласно классификации ВНОК 2004 по уровню АД. Опыт антигипертензивной терапии до включения в исследование имели 58% пациентов, сопутствующие заболевания — 85%, СД типа 2 (СД-2) — 17%, курили 20% больных.

Дизайн исследования: исследование было открытым, последовательным, несравнительным. Длительность наблюдения составила 12-14 недель. Через 3-14 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии всем больным назначали препарат Тарка, содержащий трандолаприл и верапамил СР в дозах 2/180 мг, соответственно, 1 раз в сутки. Следующие визиты проводили через 2, 4 и 12 недель от начала лечения. Увеличение дозы препарата Тарка или присоединение другого АГП не предусматривались. В случае неэффективности антигипертензивной терапии (снижение САД < 10 мм рт.ст. и ДАД < 5 мм рт.ст. от исходного уровня) пациент выбывал из исследования. На всех визитах контролировали АД, ЧСС, регистрировали жалобы, фиксировали НЯ, если таковые имелись. Полный биохимический анализ, общий анализ крови, общий анализ мочи, суточное мониторирование АД (СМАД) проводили исходно и через 12 недель лечения. Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали исходно, через 2 и 12 недель лечения.

АД кл. определяли как минимальное из 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром, в положении сидя, после 5-минутного отдыха, спустя 24-26 часов после приема препаратов. За критерий эффективности антигипертензивной терапии по АД кл. принимали снижение САД кл. на 10% или на 10 мм рт.ст. и ДАД кл. — на 5 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем АД кл. на фоне терапии принимали достижение АД < 140/90 мм рт.ст. у всех больных и < 130/80 мм рт.ст. у больных СД-2.



Примечание: Δ — изменение показателя.

Рис. 2 Динамика АД по данным СМАД на фоне лечения препаратом Тарка (n=68).

У 68 пациентов исходно и через 12 недель терапии выполняли СМАД, используя приборы SL 90207 (SpaceLabs Medical, США). Исследование начиналось в 10-12 часов с интервалами между измерениями АД 20 мин днем и 30 мин во время сна. При анализе СМАД рассчитывали показатели суточного профиля АД (СП АД): средние значения САД и ДАД, «нагрузка давлением» по индексу времени (ИВ) за 24 часа и выраженность суточного ритма АД по степени ночного снижения (СНС) [12].

При статистической обработке использовали пакет компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализов. При параметрическом анализе применяли парный и непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При $p < 0,1$ — отмечалась тенденция к отличию сравниваемых величин. Результаты представлены в виде $M \pm std$.

Результаты

На фоне лечения препаратом Тарка через 2 недели отмечалось достоверное снижение АД по сравнению с исходным уровнем со $158,1 \pm 9,3 / 95,1 \pm 8,0$ мм рт.ст. до $136,3 \pm 11,8 / 79,7 \pm 9,0$ мм рт.ст. ($\Delta = -21,8 \pm 10,7 / -15,4 \pm 9,5$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) и ЧСС с $75,2 \pm 7,4$ до $69,3 \pm 7,6$ уд./мин ($\Delta = -5,9 \pm 6,7$; $p < 0,0001$) (рисунок 1). Целевого уровня АД достигли 49% больных; АГ I ст. оставалась у 49% и II ст. — у 2% пациентов. Среди больных СД-2 целевого уровня АД достигли 12%.

Антигипертензивный эффект препарата Тарка достиг максимума к 4 неделе терапии. От 2 к 4 неделе АД кл. дополнительно снизилось со $136,3 \pm 11,8 / 79,7 \pm 9,0$ мм рт.ст. до $130,9 \pm 11,9 / 76,4 \pm 8,2$ мм рт.ст. ($\Delta = -5,4 \pm 8,0 / -3,3 \pm 6,1$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$); ЧСС незначительно уменьшилась с $69,3 \pm 7,6$ до $68,2 \pm 7,2$ уд./мин ($\Delta = -1,1 \pm 4,1$; $p < 0,01$) (рисунок 1). Целевого уровня АД достигли 67% больных; АГ I ст. оставалась у 32% и II ст. — у 1% пациентов. 29% больных СД-2 достигли АД < 130/80 мм рт.ст. В дальнейшем ДАД кл. и ЧСС оставались стабильными, однако САД снизилось на $-1,7 \pm 8,2$ ($p = 0,02$) (рисунок 1).

В целом 12-недельная терапия препаратом Тарка привела к достоверному снижению АД кл. и ЧСС. САД кл. снизилось со $158,1 \pm 9,3$ до $129,2 \pm 9,7$ мм рт.ст. ($\Delta = -28,9 \pm 11,0$; $p < 0,001$) и ДАД кл. с $95,1 \pm 8,0$ до

Артериальная гипертензия

Таблица 1

Динамика показателей СП АД на фоне лечения препаратом Тарка (n=68)

Показатель	Исходно	12 недель	Дельта	p
САД ₂₄ , мм рт.ст.	142,5±16,9	127,4±11,6	-15,1±14,3	<0,0001
ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	84,3±10,2	74,3±7,8	-10,0±8,6	<0,0001
САД д, мм рт.ст.	146,5±17,2	129,9±12,0	-16,6±14,7	<0,0001
ДАД д, мм рт.ст.	88,1±11,2	76,6±8,6	-11,5±9,4	<0,0001
САД н, мм рт.ст.	134,5±18,4	122,8±13,5	-11,7±17,5	<0,0001
ДАД н, мм рт.ст.	76,7±10,2	69,9±8,7	-6,8±11,2	<0,0001
ИВ САД, %	63,4±30,1	35,5±24,3	-27,9±30,6	<0,0001
ИВ ДАД, %	39,6±26,7	15,6±17,4	-24,0±25,1	<0,0001

Примечание: д – день, н – ночь.

Таблица 2

Динамика показателей ЭКГ на фоне лечения препаратом Тарка (n=89).

Показатель	ЧСС, уд/мин	PQ, мс	QRS, мс	QT, мс
Исходно	71,8±12,1	156,0±19,2	86,5±10,9	373,0±73,1
2 недели	70,1±10,5	159,0±18,6	86,7±11,0	375,9±73,4
Δ_{0-2} Р 0-2	-1,7±11,7 нд	+3,0±13,2) 0,03	+0,2±1,1 нд	+2,9±22,0 нд
12 недель	69,5±11,4	161,2±17,9	86,7±11,4	376,4±73,7
Δ_{2-12} Р 2-12	-0,6±9,6 нд	+2,2±13,2 нд	0,0±0,1 нд	+0,5±20,1 нд
Δ_{0-12} Р 0-12	-2,3±10,5 0.01	+5,2±12,3 <0.001	+0,2±1,1 нд	+3,4±25,1 нд

Примечание: нд – недостаточно; Δ – изменение показателя.

76,7±7,0 мм рт.ст. (Δ =-18,4±8,1; p <0,001) (рисунок 1). ЧСС уменьшилась с 75,2±7,4 до 69,2±7,4 уд./мин (Δ =-6,0±6,6; p <0,0001) (рисунок 1). Целевой уровень АД был достигнут по САД у 73% больных, по ДАД – у 85% больных и у 80% пациентов – по обоим показателям. Среди больных СД-2 целевой уровень САД и ДАД был достигнут у 71% пациентов. За 12 недель лечения ускользания антигипертензивного эффекта терапии не отмечено. Ни у одного больного не зарегистрировано развития клинически значимой брадикардии. Приверженность лечению за все время наблюдения была хорошей и составила 99,7±0,8 (95,7-100) %.

По данным СМАД за 12 недель лечения препаратом Тарка у 68 больных произошло снижение среднесуточного АД со 142,5±16,9/84,3±10,2 до 127,4±11,6/74,3±7,8 мм рт.ст. (Δ АД=-15,1±14,3/-10,0±8,6 мм рт.ст.; p <0,0001). В дневные и ночные часы АД также достоверно снижалось (рисунок 2, таблица 1). Нормализация АД по данным СМАД была достигнута у 88% больных по САД, у 99% – по ДАД и у 88% – по обоим показателям. Показатели «нагрузки давлением» по ИВ статистически достоверно уменьшились для САД и ДАД за сутки, дневное и ночное время (таблица 1). Средняя по группе СНС АД исходно составила 8,0±7,7/12,4±8,8 % и на фоне терапии практически не изменилась.

Всем больным исходно, через 2 и 12 недель лечения регистрировали ЭКГ в 12 отведениях. Исходно ЧСС составила 71,8±12,1 (52-110) уд/мин, интервал PQ 156,0±19,2 (120-220), QRS 86,5±10,9 и QT 373,0±73,1 мсек. Через 2 недели лечения препаратом Тарка ЧСС уменьшилась до 70,1±10,5 уд/мин, интервал PQ увеличился до 159,0±18,6. Остальные

показатели не изменились (таблица 2). К окончанию исследования ЧСС составляла 69,5±11,4 (51-108) уд/мин, интервал PQ 161,2±17,9 (130-230) мсек. Несмотря на статистически достоверное уменьшение ЧСС и увеличение интервала PQ (p =0,01/<0,001 соответственно) ни у одного больного не зарегистрировано развития клинически значимой брадикардии и атриовентрикулярной (АВ) блокады. У больных, исходно имевших АВ блокаду I ст., клинически значимого увеличения интервала PQ не произошло.

Биохимические параметры крови (общий белок, альбумин, калий, натрий, кальций, фосфор, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, триглицериды) на фоне лечения препаратом Тарка не изменялись, за исключением снижения уровня общего холестерина с 5,7±3,4 до 5,3±3,2 ммоль/л (Δ =-0,4±3,1; p =0,04). Переносимость терапии у всех больных была хорошей, нежелательные явления отмечены у 9 пациентов, однако у 2 они не были связаны с приемом препарата, а у 7 больных, возможно, были связаны с приемом препарата. Только 4 пациента были исключены из исследования из-за развития НЯ: 2 – из-за кашля, вероятно связанного с приемом препарата; 1 – из-за развития приступа аритмии, которая была у пациента ранее и возможно связана с приемом препарата; и 1 – из-за ощущения дрожи в теле, не связанной с приемом препарата.

Обсуждение

ИАПФ в России являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения АГ. Однако монотерапия иАПФ часто бывает недостаточно

эффективна, поэтому у большинства больных для достижения целевого уровня АД требуется применение двух и более препаратов. Рациональными комбинациями иАПФ с другими классами АГП являются их сочетания с диуретиками и АК. Комбинация иАПФ трандолаприла с недигидропиридиновым АК верапамилом СР обладает хорошим антигипертензивным эффектом, как по данным АДкл., так и по результатам СМАД, что было доказано в настоящем исследовании. Полученные данные сходны с результатами других работ. Эта комбинация обладает метаболической нейтральностью даже у пациентов с СД и МС, что было подтверждено в крупных международных исследованиях TRAVEND (Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) и STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [13,14]. Прием препарата Тарка не изменял содержание глюкозы крови и мочевой кислоты. Высокая безопасность препарата Тарка у больных АГ подтверждается редкой частотой развития НЯ по данным этого исследования, так и по результатам других авторов. Например, известно, что частота развития НЯ при лечении фиксированной комбинацией трандолаприла с верапамилом в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях сопоставима с плацебо (27,9% vs 25,6% пациентов, соответственно). В этих же исследованиях при регистрации ЭКГ не было выявлено значительного

увеличения интервала PQ по сравнению с плацебо. Незначительное удлинение интервала PQ наблюдали у 1,1% больных, получавших плацебо и у 1,2% больных, лечившихся комбинацией трандолаприла с верапамилом в дозе 2/180 мг/сут. Никакие изменения в общих и биохимических анализах крови выявлены не были [8]. Таким образом, хорошая антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации трандолаприла с верапамилом (Тарка) сочетается с низкой частотой развития НЯ, что позволяет рекомендовать этот препарат для лечения больных АГ уже на старте лечения.

Заключение

Все больные реагировали на лечение препаратом Тарка — снижение САД ≥ 10 мм рт.ст., ДАД ≥ 5 мм рт.ст. от исходного уровня.

Антигипертензивная терапия препаратом Тарка у больных АГ показала высокую эффективность применения фиксированной комбинации, которая обеспечивает достижение целевого уровня АД у 80% больных по АД кл. и у 88% больных по данным СМАД, что позволило достичь высокой приверженности пациентов лечению.

Длительная терапия препаратом Тарка оказывает минимальное влияние на ЧСС и интервал PQ, что доказывает его высокую безопасность.

Лечение препаратом Тарка характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой развития НЯ. Большая часть НЯ не требует отмены препарата и проходит самостоятельно при продолжении ле-

Литература

- Kannel WB, Schwartz MJ, McNamara PM. Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Dis Chest* 1969; 56(1): 43-52.
- Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13(5 Suppl.): 12.
- Miura K, Daviglus ML, Dyer AR, et al. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases, and all causes in young adult men: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *Arch Intern Med* 2001; 161(12): 1501-8.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
- Coldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonists, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 793-5.
- Tatti P, Pahor M, Buington R, et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 579-603.
- Elliott HL, Meredith PA. Clinical implications of the trough-peak ratio. *Blood press Monit* 1996; 6(Suppl. 1): 47-51.
- Holzgreve H. Safety profile of the combination of verapamil and trandolapril. *J Hypertens* 1997; 15(Suppl 2): 51-3.
- Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, et al. An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian population study. *Blood Press Monit* 1996; 1: 13-26.
- Johnston D, Lesoway R, Humen D, Kostuk W. Clinical and hemodynamic evaluation of propranolol in combination with verapamil, nifedipine and diltiazem in exertional angina pectoris: a placebo-controlled, double-blind, randomized, cross-over study. *Am J Cardiol* 1985; 55: 680-7.
- Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153(5): 598-615.
- Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Конс 2001; Приложение Артер гипертенз: 3-14.
- Fernandez R, Puig JG, Rodriguez-Perez JC, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 849-56.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin A, et al. Differences in Glucose Tolerance Between Fixed-Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592-7.

Поступила 06/12-2007