

КАК ВЛИЯЕТ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ЭРЕКТИЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ: ФОКУС НА СОЧЕТАНИЕ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА

М.Н. Мамедов*, М.В. Строева, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990, Москва, ул. Петроверигский переулок, 10

Как влияет антигипертензивная терапия на метаболические параметры и эректильную функцию у мужчин с артериальной гипертонией и высоким сердечно-сосудистым риском: фокус на сочетание лизиноприла и амлодипина

М.Н. Мамедов*, М.В. Строева, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, ул. Петроверигский переулок, 10

Цель. Изучить антигипертензивный и метаболические эффекты комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина у лиц с артериальной гипертонией (АГ) и высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. В исследование включен 21 мужчина в возрасте 30-59 лет с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском (по европейской шкале SCORE >5%). Всем пациентам исходно и в конце исследования выполнены анкетирование, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, антропометрические исследования, оценка липидного спектра крови и мочевой кислоты, глюкозотолерантный тест. Эректильную функцию определяли с помощью шкалы Международного индекса эректильной функции. После отмены ранее принимаемых антигипертензивных препаратов всем пациентам были назначены лизиноприл (Лизинорил, Д-р Редди'с) в дозе 10 мг/сут и амлодипин (Стамло М, Д-р Редди'с) 5 мг/сут. Длительность исследования составила 6 мес.

Результаты. Через 4 нед на фоне комбинированной терапии систолическое и диастолическое АД снизились на 9,3 и 5,2%, а через 24 нед – на 14,7 и 7,2%, соответственно ($p<0,05$). Целевые уровни АД достигнуты у 85% пациентов. Антигипертензивная терапия продолжительностью 6 мес практически не влияла на показатели липидного спектра, уровни мочевой кислоты, глюкозы натощак и через 2 ч после углеводной нагрузки. У 35% мужчин исходно выявлена эректильная дисфункция легкой и умеренно-легкой степени. На фоне комбинированной антигипертензивной терапии у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском средние показатели эректильной функции не изменились.

Заключение. У мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском антигипертензивная терапия лизиноприлом и амлодипином длительностью 6 мес способствовала статистически значимому снижению АД, что ассоциировалось с нейтральным действием на показатели липидного спектра, углеводного, пуринового обмена и эректильную функцию.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, высокий сердечно-сосудистый риск, метаболические эффекты, эректильная дисфункция.

РФК 2010;6(4):491-496

Effect of antihypertensive therapy on metabolic profile and erectile function in hypertensive men with high cardiovascular risk: focus on the combination of lisinopril and amlodipine

M.N. Mamedov*, M.V. Stroeve, M.N. Kovrigina, E.A. Poddubskaya

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study the antihypertensive and metabolic effects of lisinopril plus amlodipine combination in hypertensive men with high cardiovascular risk.

Materials and methods. Hypertensive men ($n=21$) with high cardiovascular risk (SCORE scale >5%) aged 30-59 y.o. were included in the study. Questionnaire survey, blood pressure (BP) and heart rate measuring, anthropometric studies, evaluation of the plasma lipid profile, uric acid level and glucose tolerance test were performed at baseline and at the end of the study. Erectile function was assessed by International index of erectile function (IIEF) score. After the cancellation of previous antihypertensive drugs patients were prescribed lisinopril 10 mg QD and amlodipine 5 mg QD. The duration of the study was 6 months.

Results. In 4 weeks of the treatment systolic and diastolic BP decreased by 9.3 and 5.2%, and in 24 weeks – by 14.7 and 7.2% respectively ($p<0.05$). Target BP levels were achieved in 85% of patients. Antihypertensive therapy during 6 months had no significant effect on the plasma lipid profile, glucose and uric acid levels. The mild to moderate-mild erectile dysfunction were detected in 35% of men before therapy. Erectile function indices in hypertensive men with high cardiovascular risk had not changed during combined antihypertensive therapy.

Conclusion. Antihypertensive therapy with lisinopril and amlodipine in hypertensive men with high cardiovascular risk during 6 months led to a statistically significant reduction of BP level without affect plasma lipid profile, glucose and uric acid levels as well as erectile function.

Key words: antihypertensive therapy, high cardiovascular risk, metabolic effects, erectile dysfunction.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):491-496

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mmamedov@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

Мамедов Мехман Ниязи оглы, д.м.н., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Строева Марина Викторовна, соискатель ученой степени к.м.н. при той же лаборатории

Ковригина Марина Николаевна, м.н.с. той же лаборатории

Поддубская Елена Александровна, с.н.с. той же лаборатории

Введение

В последних европейских и российских рекомендациях по артериальной гипертонии (АГ) большое значение уделяется сопутствующим метаболическим факторам риска, имеющим важное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,2]. С другой стороны, метаболические на-

рушения встречаются довольно часто среди лиц с общесоматическими заболеваниями. Например, по данным ГНИЦ Профилактической Медицины, среди лиц, страдающих АГ не менее 5 лет, метаболические факторы риска выявляются в 70% случаев, причем в большинстве случаев они сочетаются [3].

Мета-анализ крупных исследований [4] свидетельствует, что антигипертензивные препараты с различными механизмами действия не одинаково влияют на метаболические нарушения. При длительном применении бета-блокаторы и тиазидные диуретики могут проявлять слабовыраженные негативные метаболические эффекты. В то же время, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II рассматриваются в качестве препаратов с нейтральным или слабopоложительным метаболическим действием [4].

Согласно европейским рекомендациям, достижение целевых уровней АД требует увеличения дозы препаратов и сочетания двух и более антигипертензивных препаратов, что предполагает нарастание возможных побочных действий [1]. Поэтому изучение метаболических эффектов наряду с гипотензивным действием сочетанной антигипертензивной терапии является актуальной проблемой в современной кардиологии.

Кроме того, некоторые антигипертензивные препараты могут ухудшать эректильную функцию у мужчин [5,6]. Показано, что до 40% нелеченых пациентов с АГ и до 60% пациентов на фоне лечения могут иметь те или иные изменения сексуальной функции [7].

Целью настоящего исследования является изучить антигипертензивный и метаболические эффекты, а также влияние на эректильную функцию комбинации ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

В открытое несравнительное клиническое исследование был включен 21 мужчина в возрасте 30-59 лет с АГ 1-2 степени (критерии ВНОК от 2008 года) и высоким сердечно-сосудистым риском (по Европейской шкале SCORE >5%).

Критерии не включения в исследование:

- сахарный диабет 1-го и 2-го типов;
- тяжелые нарушения ритма и проводимости;
- ИБС, стенокардия напряжения ФК III-IV степени, нестабильная стенокардия;
- хроническая сердечная недостаточность I-III стадии, в т.ч. обусловленная перенесенным Q-образующим инфарктом миокарда;
- бронхиальная астма и дыхательная недостаточность;

- нарушение мозгового кровообращения;
- хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы в стадии обострения;
- заболевания щитовидной железы;
- онкологические заболевания;
- прием антикоагулянтов;
- аллергические реакции на компоненты действующего вещества лизиноприла и амлодипина в анамнезе.

Клинико-инструментальные исследования

Всем пациентам до и после исследования были проведены следующие мероприятия:

Анкетирование. Опрос для регистрации социально-демографических, поведенческих факторов риска, сопутствующих заболеваний и учета принимаемых препаратов.

Измерение АД и ЧСС. Офисное измерение систолического и диастолического АД с точностью до 2 мм рт.ст., а также ЧСС двукратно с 5-минутным интервалом в положении сидя. Для анализа использовали среднюю величину из двух измерений.

Антропометрические исследования. Измерение роста с точностью до 0,5 см; массы тела с точностью до 0,1 кг; окружности талии с точностью до 0,5 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение массы тела к росту ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Лабораторные исследования

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак после 12-часового голодания.

Липиды крови. Содержание общего холестерина (ХС, моль/л) и триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Нитай» на автоанализаторе «Airon-200» (США). Уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП; ммоль/л) определяли тем же методом, что и общего ХС, после осаждения из сыворотки липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) фосфотурбидиметрическим методом с использованием реагента «Phospho-Tungstic Acid» (PTA) (США). Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Friedwald et al. $\text{ХС ЛНП (ммоль/л)} = \text{общий ХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС ЛВП})$ [8].

Показатели углеводного обмена. Концентрацию глюкозы (ммоль/л) в плазме венозной крови исследовали глюкозооксидазным методом на глюкометре «Эксан-Г» натощак и через 2 часа на фоне теста толерантности к глюкозе (ТТГ) с применением 75 г глюкозы.

Сывороточный уровень мочевой кислоты (мкмоль/л) количественно определялся ферментативным методом с уриказой и пероксидазой (автоматический анализатор «LIVIA», Польша).

Эректильная функция определялась с помощью шкалы Международного индекса эректильной функции (МИЭФ).

На основании ответа на 5 вопросов суммируется общее число баллов, что позволяет определить норму (22-25) и различные степени нарушения эректильной функции (17-21 — легкая степень, 12-16 — умеренно-легкая степень, 8-11 — умеренная степень, 5-7 — тяжелая степень) [9].

Протокол исследования

После отмены принимаемых ранее антигипертензивных препаратов и отмывочного периода всем пациентам были назначены лизиноприл (Листрил, Д-р Редди'с) в суточной дозе 10 мг и амлодипин (Стамло М, Д-р Редди'с) 5 мг. Длительность наблюдения составила 6 месяцев. Исходно и по окончании исследования у всех пациентов были оценены уровень АД, ЧСС, липидный спектр, уровень гликемии натощак и через 2 часа после глюкозной нагрузки, сывороточный уровень мочевой кислоты и эректильная функция с помощью МИЭФ. Кроме того, уровень АД оценивался на визите через 4 недели лечения. Наряду с этим все пациенты были обеспечены дневником самоконтроля АД и регистрации нежелательных явлений.

Статистический анализ

Данные представлены в виде средних арифметических значений среднего и ошибок среднего ($M \pm m$). Результаты обработаны с помощью пакета прикладных программ "Statistica", версия 5.0, разработанная для Microsoft Windows (Statsoft Inc.). Достоверность различий оценивали по методу вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных случаев непараметрических распределений. Различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Таблица 1. Клиническая характеристика и поведенческие факторы риска мужчин с АГ и метаболическими нарушениями (n=21)

Показатель	Значение
Возраст, лет	52,5±1,5
Курение, n (%)	13 (61,9%)
АГ, n (%)	
1 степень	15 (71%)
2 степень	6 (29%)
Употребление алкоголя, n (%)	4 (19%)
Гиподинамия, n (%)	14 (66,7%)
Наследственная отягощенность по ССЗ, %	
По АГ	67%
По ожирению	48%
По ИБС	19%
По инсульту	9%
Сопутствующие заболевания, %	
Остеохондроз	28%
Хронический бронхит	19%
Хронический гастрит	9%
Язвенная болезнь желудка	9%
Мочекаменная болезнь	9%

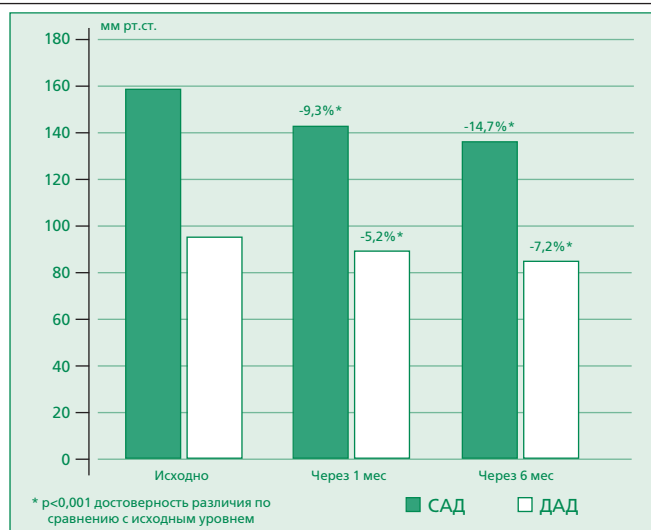


Рисунок 1. Снижение систолического и диастолического АД на фоне 6-месячной комбинированной антигипертензивной терапии

В таблице 1 представлены социально-демографические данные и поведенческие факторы риска пациентов, включенных в исследование. В момент включения в исследование большинство мужчин курили (выкуривание хотя бы одной сигареты/папиросы в сутки) и вели малоподвижный образ жизни (положение сидя более 5 ч в день и ходьба пешком ежедневно <30 мин и/или занятия физкультурой <2 ч в неделю). Каждый пятый пациент злоупотреблял алкоголем (эквивалент ≥ 168 г этанола в неделю). Обращал на себя внимание и тот факт, что у каждого второго пациента имелась наследственная отягощенность по ССЗ, что также имеет негативное прогностическое значение.

Через 4 недели на фоне комбинированной антигипертензивной терапии лизиноприлом 10 мг/сут и амлодипином 5 мг/сут систолическое АД снизилось на 9,3%, тогда как через 24 недели это снижение достигло 14,7%, что носило статистически значимый характер (рисунок 1).

Аналогичная, но менее выраженная тенденция отмечается в динамике диастолического АД. Так, через 1 месяц диастолическое АД снизилось на 5,2%, через 6 месяцев динамика ее снижения составила 7,2% (рисунок 1).

В целом, в конце исследования у 18 (87,5%) пациентов с АГ 1 и 2 степени достигнуты целевые уровни АД.

Одной из главных задач исследования было изучение метаболических эффектов сочетанной антигипертензивной терапии. С этой целью нами была отслежена динамика параметров липидного спектра, гликемии натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы, а также уровня мочевой кислоты. Полученные результаты представлены в таблице 2, согласно которым проводимая в течение 6 месяцев антигипертензивная тера-

Таблица 2. Динамика метаболических параметров на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Исходно	Через 6 мес	p
Общий ХС, ммоль/л	5,95±0,18	5,87±0,19	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02±0,03	1,04±0,03	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	4,09±0,16	4,03±0,18	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,83±0,15	1,75±0,13	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,69±0,34	5,50±0,17	>0,05
Глюкоза крови через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, ммоль/л	5,81±0,24	5,97±0,24	>0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л	377,9±0,4	373,2±15,8	>0,05

пия не оказывала существенного влияния на основные метаболические показатели.

Эректильная функция мужчин репродуктивного возраста с наличием АГ и высокого сердечно-сосудистого риска была оценена с помощью анкеты МИЭФ. Исходный суммарный средний показатель МИЭФ составил 23,3±0,4 баллов. Исходно эректильная дисфункция легкой и умеренно-легкой степени выявлена у 8 (38,1%) мужчин, включенных в исследование. На фоне проведенной терапии комбинированная антигипертензивная терапия не оказала значимого влияния на показатели эректильной функции мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском (рисунок 2). Более того, в подгруппе пациентов с наличием эректильной дисфункции не отмечалось ее ухудшения на фоне интенсивной антигипертензивной терапии.

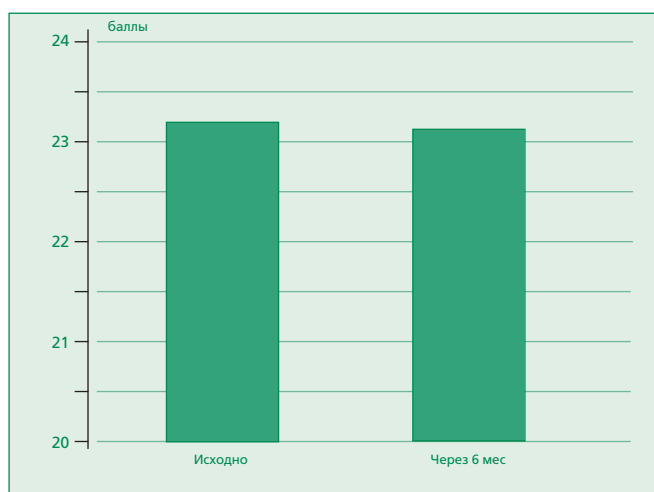


Рисунок 2. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на эректильную функцию у мужчин с АГ и метаболическими нарушениями (по результатам анкеты МИЭФ)

Обсуждение

Значимость метаболических факторов риска, включающих абдоминальное ожирение, дислипидемию и ранние нарушения углеводного обмена, не вызывает сомнения в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [10-13]. С этой точки зрения изучение метаболических эффектов антигипертензивной терапии приобретает всё большую актуальность. В литературе имеется достаточное количество данных по метаболическим эффектам отдельно взятых антигипертензивных препаратов [14-19]. Однако влияние сочетанной антигипертензивной терапии на липидный спектр, показатели углеводного и пуринового обменов мало изучено [4].

Эффективность сочетанной антигипертензивной терапии, в том числе у лиц с метаболическими нарушениями, доказана в нескольких крупных исследованиях [20-22]. В частности, было продемонстрировано, что длительное применение сочетания различных антигипертензивных препаратов способствует снижению риска мозговых инсультов, всех сердечно-сосудистых событий, а также смерти, обусловленной сердечно-сосудистыми осложнениями [20-22].

Комбинация ингибиторов АПФ и антагонистов кальция является одной из наиболее оптимальных для применения у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями. В международном многоцентровом клиническом исследовании ASCOT (продолжительностью 5,5 лет) было показано, что, несмотря на сопоставимый эффект в достижении первичных конечных точек, сочетание амлодипина с периндоприлом по сравнению с сочетанием ателнолола с гипотиазидом лучше снижает смертельные и несмертельные случаи мозгового инсульта (327 против 422; 0,77, 0,66-0,89, $p=0,0003$), суммарный показатель сердечно-сосудистых событий (1362 против 1602; 0,84, 0,78-0,90, $p<0,0001$) и общую смертность (738 против 820; 0,89, 0,81-0,99, $p=0,025$) [20]. В исследовании ACCOMPLISH, где 60% пациентов имели сахарный диабет, сочетание ингибитора АПФ (беназаприл) с антагонистом кальция (амлодипин) также лучше снизило риск развития сердечно-сосудистых событий, чем сочетание беназаприла и гипотиазида [22].

В настоящем исследовании для оценки эффективности комбинированной антигипертензивной терапии нами были поставлены несколько вопросов: каковы частота достижения целевых уровней АД, метаболические эффекты и влияние на эректильную функцию? С этой целью мы использовали широко применяемые в практике два антигипертензивных препарата: ингибитор АПФ лизиноприл и антагонист кальция амлодипин. Ограничением этого исследования является оценка динамики изучаемых параметров по сравнению только с исходным уровнем.

В конце исследования у лиц с АГ 1-2 степени и высоким сердечно-сосудистым риском отмечается достоверное снижение САД и ДАД, что позволило достигнуть целевых уровней в более чем 80% случаев. Полученные результаты сопоставимы с результатами других исследователей. Так, по данным Destro M. и соавторов (the EX-EFFeCTS Study), сочетание 5 мг амлодипина с валсартаном в дозе 160 мг позволило достичь целевых уровней САД (<140 мм рт.ст.) в 57,4% случаев и ДАД (<90 мм рт.ст.) в 84,8% случаев [23]. В другом исследовании, проведенном Barrios V. и соавторами, также продемонстрировано, что фиксированная комбинация лерканидипина с эналаприлом позволяет достигнуть целевого уровня АД в 69,6% случаев [24].

Известно, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция имеют слабopоложительное или нейтральное влияние на метаболические показатели [2,4]. Можно предположить, что их сочетание также окажется метаболически благополучным. В настоящем исследовании большинство пациентов исходно имели "мягкую" гиперхолестеринемию с гипертриглицеридемией или без неё и низким ХС ЛВП. После лечения показатели липидного спектра существенно не изменились. Аналогичная тенденция получена и по уровню гликемии натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки.

В последние годы влияние антигипертензивной терапии на эректильную функцию широко обсуждается [5, -7, 25, 26]. Этот фактор влияет не только на качество жизни мужчин, но и на приверженность длительной терапии. К сожалению, врачи редко уделяют этому должное внимание, фокусируясь на основных целях и задачах лечения [26]. Между тем, до 40% нелеченых пациентов с АГ и до 60% пациентов на фоне лечения могут иметь те или иные изменения сексуальной функ-

ции [7]. Существующие сегодня классы антигипертензивных препаратов оказывают различное влияние на ее состояние. Некоторые антигипертензивные препараты могут ухудшать эректильную функцию у мужчин [5,6]. К числу этих препаратов относятся диуретики, бета-адреноблокаторы. Обзор литературных данных демонстрирует, что хлорталидон и атенолол вызывают нарушение сексуальной функции у мужчин и в меньшей степени у женщин [27]. С другой стороны, у больных, получавших антигипертензивные препараты, механизм действия которых направлен на блокирование ренин-ангиотензиновой системы, вероятность развития эректильной дисфункции менее выражена [26]. Для оценки сексуального здоровья мы использовали наиболее широко распространенную шкалу — Международный индекс эректильной функции, состоящий из 5 вопросов. Сумма баллов позволяет определить норму и 4 степени эректильной дисфункции [8]. Сочетанная антигипертензивная терапия не вызвала ухудшения средних значений эректильной функции у мужчин с АГ и сердечно-сосудистым риском, включая мужчин, исходно имеющих эректильную дисфункцию различной степени.

Заключение

Таким образом, у мужчин с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском антигипертензивная терапия с использованием ингибитора АПФ лизиноприла и антагониста кальция амлодипина с продолжительностью 6 месяцев способствовала достижению целевых уровней АД в 85% случаев, что сочетается с нейтральным действием на показатели липидного спектра, углеводного, пуринового обменов и эректильную функцию.

Литература

1. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18(6):308-47.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):1-32.
3. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. М.: Медицинская книга; 2007.
4. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. М.: Универсум Паблицинг; 2005.
5. Rosen R.C. Sexual dysfunction as an obstacle to compliance with anti-hypertensive therapy. Blood Press Suppl 1997;1:47-51.
6. Ferrario C.M., Levy P. Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2002;4(6):424-32.
7. Лоран О.Б., Сегал А.С., Верткин А.Л. и др. Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных с артериальной гипертензией. Кардиология 2002;(9):39-42.
8. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18(6):499-502.
9. Rosen R.C., Riley A., Wagner G. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. Urology 1997;49(6):822-30.
10. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врач 2001; 7:3-6.
11. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case — control study). Lancet 2004; 364(9438): 937-52.
12. Bartnik M., Ryden L., Ferrari R. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004;25(21):1880-90.
13. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Curr Hypertens Rep 2001;3(3):184-9.
14. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342(3): 145-53.

15. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):611-6.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА; 2006.
17. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V., Uelers Braga J. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004;7(1-4):19-25.
18. Dahl f B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.
19. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426):1198-204.
20. Dahl f B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489):895-906.
21. Pepine C., Handberg E.M., Cooper-deHoff R.M. et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21):2805-16.
22. Weber M.A., Bakris G.L., Dahl f B. et al Baseline characteristics in the Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial: a hypertensive population at high cardiovascular risk. *Blood Press* 2007;16(1):13-9.
23. Destro M., Luckow A., Samson M. et al. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(4):294-302.
24. Barrios V., Escobar C., Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: perspectives on lercanidipine-enalapril. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(4):847-53.
25. Della Chiesa A., Pfiffner D., Meier B., Hess O.M. Sexual activity in hypertensive men. *J Hum Hypertens* 2003;17(8):515-21.
26. Моисеев С.В., Фомин В.В. Блокаторы рецепторов ангиотензина II и сексуальная функция у мужчин и женщин. *Клиническая фармакология и терапия* 2006;15(3):43-48.
27. Мамедов М.Н. Стратегия единого подхода к диагностике и лечению эректильной дисфункции, андроген-дефицитного состояния и сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицинская книга; 2009.

Поступила 26.07.2010
Принята в печать 16.08.2010