

Комбинированная гипотензивная терапия – путь к достижению целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией

Ю.А. Карпов

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний в нашей стране. Антигипертензивную терапию в настоящее время получают 69,5% лиц с АГ, но лишь у 27,3% ее можно считать эффективной. Одним из путей скорейшего достижения целевых значений артериального давления и удержания его на целевом уровне является применение рациональных фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов. Примером может служить ФК атенолол/хлорталидон. В современных исследованиях установлено, что хлорталидон не уступает по эффективности амлодипину и лизиноприлу, причем превосходит их по влиянию на некоторые компоненты прогноза АГ, прежде всего на частоту развития сердечной недостаточности. Фиксированная комбинация атенолол/хлорталидон может с успехом применяться как средство первой линии терапии АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хлорталидон, атенолол, тиазидоподобный диуретик, фиксированная комбинация.

Артериальная гипертония (АГ) является одной из важнейших проблем современной медицины, что связано прежде всего с чрезвычайно высокой распространенностью этой нозологии. За последние 15 лет частота встречаемости АГ в России существенно не изменилась: если в 1994 г. этим заболеванием страдали 39,3% мужчин и 41,1% женщин, то в 2009 г. – 36,6 и 42,9% соответственно, т.е. более 42 млн. человек [1, 2]. Осведомленность пациентов о наличии у них АГ за это время существенно повысилась: у мужчин – с 37,1 до 75,0%, у женщин – с 58,9 до 80,3% [1, 2]. Увеличилось и число пациентов, регулярно принимающих антигипертензивные препараты (в среднем с 33,7 до 69,5%). Тем не менее лишь у малой части пациентов гипотензивную терапию можно считать адекватной: лечение эффективно у 27,3% больных АГ, а удержать артериальное давление (АД) на целевых уровнях удается у 23,2% больных [2]. Вместе с тем на сегодняшний день установлено, что у лиц среднего и пожилого возраста уровень АД тесно связан как с сердечно-сосудистой, так и с общей летальностью. Начиная со значений АД 115/75 мм рт. ст. повышение систолического АД (САД) на каждые 20 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на каждые 10 мм рт. ст. приводит к возрастанию риска сердечно-сосудистой смертности в 2 раза [3]:

- 115/75 мм рт. ст. – риск 1;
- 135/85 мм рт. ст. – риск 2;
- 155/95 мм рт. ст. – риск 4;
- 175/105 мм рт. ст. – риск 8.

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Таким образом, проблема адекватной терапии АГ в настоящее время остается чрезвычайно актуальной. Помимо мероприятий, направленных на изменение образа жизни, лечение АГ у большинства пациентов требует обязательного назначения антигипертензивных лекарств. Существует две основные стратегии медикаментозного лечения АГ: монотерапия и комбинированная терапия низкими дозами препаратов [4]. Главным преимуществом монотерапии является повышение комплайенса пациента за счет отсутствия необходимости принимать несколько препаратов одновременно. Однако использование этой стратегии позволяет достичь целевых уровней АД лишь у 1/3 пациентов с АГ, что было продемонстрировано в масштабном исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) [5]. Более того, у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом (СД) для достижения целевых значений АД требуется применение как минимум трех гипотензивных препаратов, а у пациентов с АГ, СД и хронической почечной недостаточностью целевые уровни АД могут быть достигнуты только при назначении четырех гипотензивных средств [6, 7]. Важно помнить о том, что в патогенезе АГ, как правило, задействовано несколько механизмов (гиперактивация нейрогуморальных систем, перегрузка объемом и др.), и подавление одного из них приводит к активации контррегуляторных механизмов, повышающих АД. Воздействовать на несколько компонентов патогенеза АГ позволяет только комбинированная терапия.

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (четвертый пересмотр, 2010 г.), применение монотерапии в качестве стартового лечения возможно лишь у пациентов с АГ низкого или среднего риска, в то время как при АГ высокого или очень высокого риска уже

на начальном этапе лечения необходимо назначение двух гипотензивных препаратов в низких дозах [4].

Комбинации антигипертензивных препаратов можно разделить на рациональные, возможные и нерациональные [8]. Для рациональной комбинации характерно взаимное потенцирование гипотензивного эффекта входящих в ее состав препаратов с одновременным снижением частоты побочных явлений. К таким комбинациям можно отнести сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или β -блокатора с диуретиком, ИАПФ с антагонистом кальция и др. Применение нерациональной комбинации, напротив, повышает вероятность развития нежелательных явлений (например, замедление атриовентрикулярной проводимости при совместном назначении β -блокатора и антагониста кальция недигидропиридинового ряда). Для возможных сочетаний гипотензивных средств (ИАПФ + β -адреноблокатор, антагонист кальция + α -адреноблокатор и др.) нехарактерны как преимущества рациональных комбинаций, так и нежелательные свойства нерациональных.

По форме выпуска выделяют фиксированные и нефиксированные комбинации гипотензивных лекарств. Фиксированные комбинации (ФК) содержат два действующих вещества в одной таблетке, нефиксированные – два различных гипотензивных препарата в одном блистере, причем в этом случае каждая таблетка содержит только одно действующее вещество. Фиксированные комбинации, содержащие в своем составе три препарата и более, в настоящее время не выпускаются, так как эффективность подобного сочетания не доказана в крупных рандомизированных исследованиях [4].

Фиксированные комбинации имеют ряд преимуществ в сравнении с произвольными. Во-первых, они всегда являются рациональными, что обеспечивает скорейшее достижение целевых значений АД и удержание его на целевом уровне, оптимальное органопротективное действие, сводит к минимуму число побочных эффектов. Во-вторых, применение ФК повышает приверженность пациента к лечению, сокращая количество принимаемых в течение дня таблеток. В-третьих, стоимость ФК практически всегда ниже, чем суммарная стоимость отдельных препаратов, входящих в ее состав.

Одним из рациональных сочетаний гипотензивных препаратов является комбинация β -блокатора и диуретика. Это сочетание реализовано в препарате, который представляет собой ФК кардиоселективного β_1 -адреноблокатора атенолола и тиазидоподобного диуретика хлорталидона. Препарат выпускается в двух формах: 50 мг атенолола в сочетании с 12,5 мг хлорталидона или 100 мг атенолола в сочетании с 25 мг хлорталидона. Рациональность комбинации β -блокатора и диуретика связана с тем, что выведение из организма натрия и вазодилатация, являющиеся основой механизма действия диуретика, усиливают гипотензивный эффект β -блокатора. Одновременно с этим β -блокатор подавляет активность симпатoadрэнало-

вой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, создавая оптимальные условия для реализации гипотензивного действия диуретика. Эффективность комбинации атенолола и хлорталидона была продемонстрирована в исследовании CASTEL (CARDIOVASCULAR STUDY IN THE ELDERLY), которое включало 650 пациентов с АГ старше 65 лет и 1500 лиц с нормальным АД (группа контроля) [9]. Сочетание хлорталидона и атенолола оказалось значительно эффективнее “произвольной терапии” (любых гипотензивных средств на усмотрение лечащего врача), а общая смертность на фоне применения этой комбинации была даже ниже, чем в группе контроля.

Отдельного внимания заслуживает хлорталидон, который применяется в клинической практике с 1959 г. и показал свою эффективность в крупных многоцентровых исследованиях. Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик I поколения из группы производных фталимидина, механизм его действия заключается в подавлении реабсорбции натрия в дистальных канальцах почек, что увеличивает выведение Na^+ , Cl^- и воды. Хлорталидон также выводит из организма ионы K^+ , Mg^{2+} , HCO_3^- , уменьшает выведение ионов Ca^{2+} и мочевой кислоты. В завершеном в 1992 г. исследовании ТАИМ (Trial of Antihypertensive Interventions and Management) продемонстрировано, что применение хлорталидона у пациентов с мягкой АГ значительно эффективнее диетических мероприятий [10].

Особенности химической структуры хлорталидона определяют большую продолжительность его диуретического и антигипертензивного эффектов в сравнении с таковыми классического представителя тиазидных диуретиков гидрохлортиазида. Средняя длительность действия гидрохлортиазида составляет 6–18 ч, в то время как у хлорталидона она составляет 48 ч и, по некоторым данным, может достигать 72 ч [11].

Наиболее известным исследованием с использованием хлорталидона является ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – одно из крупнейших испытаний, посвященных лечению пациентов с АГ [12]. Это двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование проводилось с 1994 по 2002 г. в 623 клиниках Северной Америки и охватило 42418 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Критериями включения являлись возраст 55 лет и старше, а также наличие одного из факторов риска заболевания сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ или эхокардиографии, СД 2-го типа, курение, низкие уровни липопротеидов высокой плотности (менее 35 мг/дл или 0,91 ммоль/л), наличие других подтвержденных сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Средний возраст обследованных был 67 лет, протокол исследования завершили 33357 пациентов, средняя длительность наблюдения составила 4,9 года. Из исследования исключались пациенты с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности или с тяжелой

систолической дисфункцией левого желудочка (фракция изгнания менее 35%).

Пациенты были рандомизированы в группы приема хлорталидона ($n = 15255$, титрование дозы с 12,5 до 25 мг/сут), амлодипина ($n = 9048$, титрование дозы с 2,5 до 10 мг/сут), лизиноприла ($n = 9054$, титрование дозы с 10 до 40 мг/сут) или доксазозина (испытание в этой группе было прекращено досрочно, прежде всего из-за значимого повышения риска развития сердечной недостаточности). Атенолол был наиболее часто используемым препаратом второй ступени терапии, большинство пациентов, получающих хлорталидон, получали комбинацию с атенололом. Первичная конечная точка определялась как комбинация смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и нелетального инфаркта миокарда, вторичная конечная точка включала в себя общую смертность, инсульт, суммарную частоту развития ИБС и общее число заболеваний сердечно-сосудистой системы.

События первичной конечной точки развились у 2956 пациентов, причем их частота не различалась в группах амлодипина, лизиноприла и хлорталидона. Степень снижения АД в этих группах также была эквивалентной, эффективность препаратов не зависела от пола, возраста, расы, курения, наличия СД. Показатели общей смертности в группах не различались. Хлорталидон реже, чем амлодипин, вызывал развитие сердечной недостаточности (7,7 и 10,2% соответственно, отношение рисков (ОР) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,52). При сравнении показателей групп лизиноприла и хлорталидона было выявлено, что в группе лизиноприла достоверно чаще развивались ИБС (33,3 и 30,9% соответственно; ОР 1,1; 95% ДИ 1,05–1,16), инсульт (6,3 и 5,6% соответственно; ОР 1,15; 95% ДИ 1,02–1,30) и сердечная недостаточность (8,7 и 7,7% соответственно; ОР 1,19; 95% ДИ 1,07–1,31). Хотя у пациентов, получавших хлорталидон, чаще регистрировалась гипокалиемия (12,7% в сравнении с 2,6% для амлодипина и 1,5% для лизиноприла), частота развития клинически значимых побочных эффектов во всех группах была сопоставимой.

Одним из недостатков тиазидных и тиазидоподобных диуретиков традиционно считают неблагоприятное влияние на углеводный обмен [13]. В этой связи необходимо обратить особое внимание на анализ эффективности и безопасности хлорталидона у пациентов с СД и гипергликемией (ГГ), участвовавших в исследовании ALLHAT [14]. Диагноз СД устанавливался на основании анамнестических данных или по уровню гликемии натощак $>7,8$ ммоль/л, к пациентам с ГГ относили лиц без анамнеза СД с уровнем гликемии натощак 6,1–6,9 ммоль/л. В группу с СД вошел 13 101 пациент, с ГГ – 1399 пациентов, с нормогликемией (уровень глюкозы натощак $<6,1$ ммоль/л) – 17 012 пациентов. В группах пациентов с СД и нормогликемией амлодипин, лизиноприл и хлорталидон не различались по влиянию на частоту развития событий первичной конечной точки. Общая смертность также не зависела от принимаемого

препарата и типа гликемии. В то же время в группе с ГГ события первичной конечной точки у пациентов, получавших амлодипин, регистрировались достоверно чаще, чем у принимавших хлорталидон (ОР 1,73, $p = 0,02$). Суммарная частота ИБС у пациентов с ГГ также была выше в группе амлодипина, чем в группе хлорталидона (ОР 1,37, $p = 0,03$). В группе пациентов с нормогликемией хлорталидон реже, чем лизиноприл, вызывал инсульт (ОР 1,31, $p = 0,003$) и сердечную недостаточность (ОР 1,19, $p = 0,03$). У пациентов с СД хлорталидон реже приводил к развитию сердечной недостаточности, чем лизиноприл, хотя различия не достигали критерия достоверности (ОР 1,15, $p = 0,06$). В группе амлодипина значительно чаще, чем в группе хлорталидона, развивалась сердечная недостаточность как среди пациентов с СД (ОР 1,39, $p = 0,001$), так и у лиц с нормогликемией (ОР 1,30, $p = 0,001$).

Таким образом, в исследовании ALLHAT было продемонстрировано, что тиазидоподобный диуретик хлорталидон не уступает ИАПФ и антагонисту кальция как по антигипертензивной эффективности, так и по влиянию на прогноз АГ. Более того, по воздействию на некоторые компоненты прогноза АГ хлорталидон оказался лучше амлодипина и лизиноприла – прежде всего это касается снижения риска развития сердечной недостаточности [15]. Исследование ALLHAT включало значительное количество больных, что делает полученные в нем результаты чрезвычайно убедительными. Немаловажным является и фармакоэкономический аспект: стоимость тиазидных и тиазидоподобных диуретиков значительно ниже, чем антигипертензивных препаратов других классов [16]. Поскольку хлорталидон – наиболее дешевый и эффективный препарат из изученных в рамках исследования ALLHAT, есть все основания рекомендовать его в качестве средства первой линии у пациентов с АГ как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения.

Из других исследований с использованием хлорталидона следует упомянуть SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), в котором оценивалась эффективность препарата у пациентов с изолированной систолической АГ [17]. В исследование было включено 4736 пациентов в возрасте 60 лет и старше с уровнем САД 160–219 мм рт. ст., ДАД <90 мм рт. ст. Пациенты получали хлорталидон в дозе 12,5 мг/сут или плацебо; если целевые значения САД не достигались, дозу препарата увеличивали до 25 мг/сут. Спустя 5 лет среднее САД в группе активного лечения составило 143 мм рт. ст., в группе плацебо – 155 мм рт. ст., ДАД – 68 и 72 мм рт. ст. соответственно. Наиболее важным результатом исследования является значимое снижение риска инсульта у пациентов, получавших хлорталидон (5,2 на 100 пациентов в сравнении с 8,2 на 100 пациентов в группе плацебо, ОР 0,64, $p = 0,003$). Суммарное снижение риска инсульта на фоне терапии хлорталидоном составило 36%, в течение 5 лет препарат позволил предотвратить 30 инсультов на каждую 1000 пациентов. Общая смертность в группе хлорталидона была ниже, чем в группе пла-

цебо (9,0 и 10,2% соответственно), как и сердечно-сосудистая смертность (3,8 и 4,7% соответственно), хотя различия в обоих случаях не достигали критерия достоверности. Однако результаты длительного наблюдения за пациентами из исследования SHEP (средняя длительность 14,3 года) показали, что применение хлорталидона позволило значимо снизить сердечно-сосудистую смертность (19,0% в сравнении с 21,7% в группе плацебо, $p = 0,0157$) [18]. Особый интерес вызывает тот факт, что СД, развившийся на фоне терапии хлорталидоном, имел лучший прогноз, чем СД, имевшийся еще до начала исследования. Более того, показатели общей и сердечно-сосудистой смертности у лиц с СД, появившимся в ходе исследования, не отличались от аналогичных показателей пациентов без СД [18].

По результатам ретроспективного когортного анализа, опубликованного в 2011 г., хлорталидон в большей степени, чем гидрохлортиазид, снижал частоту неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ ($p = 0,0016$) [19]. Кроме того, хлорталидон способствовал более значимому снижению САД, чем гидрохлортиазид ($p < 0,0001$), при сопоставимых дозировках препаратов. По сообщениям ряда авторов, хлорталидон в 1,5–2 раза превосходит гидрохлортиазид по антигипертензивной эффективности и в дозе 25 мг/сут более выражено снижает САД, чем гидрохлортиазид в дозе 50 мг/сут [19, 20].

В последнее время появились данные о плейотропных эффектах хлорталидона: препарат уменьшает агрегацию тромбоцитов, стимулирует ангиогенез и улучшает проницаемость сосудистой стенки [21]. Эти эффекты во многом объясняют снижение сердечно-сосудистой смертности на фоне применения хлорталидона и несвойственны другим тиазидным и тиазидоподобным диуретикам. Особенности химического строения хлорталидона и связанная с этим специфика его действия дают зарубежным исследователям основания считать, что термин “тиазидоподобный” неприменим к хлорталидону [21, 22]. По мнению T.W. Kurtz, механизм действия хлорталидона существенно отличается от такового тиазидных диуретиков, что позволяет считать препарат нетиазидным диуретиком [22].

Особенности хлорталидона были учтены в клинических рекомендациях NICE (Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании) 2011 г. по лечению пациентов с первичной АГ [23]. Авторы рекомендаций подчеркивают, что в тех случаях, когда в схему лечения АГ необходимо включить мочегонный препарат, целесообразно применять хлорталидон, а не тиазидные диуретики (гидрохлортиазид или бендрофлуметиазид). Такой же тактики следует придерживаться при наличии у пациента с АГ сердечной недостаточности или высокого риска ее развития [23].

Обобщая изложенное, можно отметить, что хлорталидон обладает высокой антигипертензивной эффективностью, улучшает прогноз АГ (в том числе при сопутствующем СД), снижает риск развития сердечной недостаточности. По эффективности он сопоставим с препаратами III поко-

ления из группы ИАПФ и антагонистов кальция (лизиноприл, амлодипин) при значительно более низкой стоимости. На сегодняшний день хлорталидон является одним из наиболее широко применяемых диуретиков в США и Западной Европе, чего, к сожалению, нельзя сказать о нашей стране. На отечественном фармацевтическом рынке хлорталидон в виде монопрепарата в настоящее время отсутствует. Тем не менее в распоряжении терапевтов имеется ФК, содержащая атенолол и хлорталидон. Наличие двух форм выпуска препарата (50/12,5 и 100/25 мг) дает возможность гибкого дозирования, а рациональное сочетание β -блокатора и диуретика обеспечивает надежный контроль АД и существенное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Препарат принимается 1 раз в сутки в утренние часы, что повышает приверженность пациентов к терапии.

Фиксированная комбинация атенолол/хлорталидон может применяться при следующих клинических состояниях:

- 1) при эссенциальной АГ. Отдельно следует выделить изолированную систолическую АГ, при которой комбинация атенолола и хлорталидона является одной из наиболее эффективных и безопасных;
- 2) при вторичной АГ различной этиологии;
- 3) при АГ в сочетании со стабильной ИБС.

Необходимо остановиться на резистентной АГ – состоянии, при котором АД остается выше целевых значений, несмотря на прием комбинации трех антигипертензивных лекарств, одно из которых является диуретиком [24]. Диуретики занимают ключевую позицию в терапии резистентной АГ и входят в большинство схем ее лечения [24]. Таким образом, ФК атенолол/хлорталидон является средством первого выбора в лечении резистентной АГ, и применение этого препарата в качестве стартовой терапии может способствовать скорейшему достижению контроля АД.

Эффективность ФК атенолол/хлорталидон была подтверждена в ряде исследований. В работе Э.О. Асанова изучалось влияние этой комбинации на уровень АД и состояние церебральной гемодинамики у 32 пожилых больных с гипертонической болезнью II стадии [25]. Пациенты получали ФК 50 мг атенолола и 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки утром на протяжении 3 нед. На фоне приема препарата было отмечено статистически достоверное снижение среднесуточного, среднедневного и средненочного САД и ДАД ($p < 0,05$), причем у 74,2% больных АД снизилось до целевых значений ($< 140/80$ мм рт. ст.). Кроме того, у пациентов отмечалась нормализация циркадного ритма САД. Применение ФК атенолол/хлорталидон способствовало и улучшению церебральной гемодинамики. По результатам реографического обследования, у пациентов значимо повысился реосистолический индекс, а диастолический и дикротический индексы значимо снизились, что свидетельствует об улучшении кровоснабжения головного мозга и усилении венозного оттока. В исследовании была отмечена хорошая переносимость ФК атенолол/хлорталидон: ни у одного пациента не ухудшилась бронхиальная прохо-

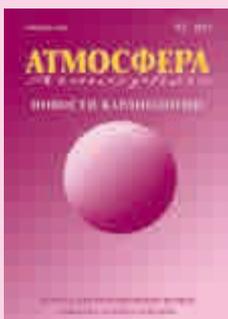
димось, не отмечалось и статистически значимого изменения биохимических показателей [25].

R.C. Curry Jr. et al. обследовали 24 пациента с мягкой и умеренной АГ, из которых 7 получали комбинацию 50 мг ателолола и 25 мг хлорталидона, 9 – комбинацию 100 мг ателолола и 25 мг хлорталидона и 8 – плацебо [26]. Исследование продолжалось 7 нед, за это время в группе пациентов, получавших 100 мг ателолола, показатели САД/ДАД снизились со $154,0 \pm 15,2/102,0 \pm 4,6$ до $128,0 \pm 8,5/85,0 \pm 4,0$ мм рт. ст., у пациентов, получавших 50 мг ателолола, – со $153,0 \pm 12,6/104,0 \pm 5,4$ до $137,0 \pm 4,5/91,0 \pm 4,4$ мм рт. ст., в группе плацебо – со $150,0 \pm 11,9/101,0 \pm 1,6$ до $145,0 \pm 11,6/93,0 \pm 5,1$ мм рт. ст. Показатели снижения САД и ДАД в группах активного лечения статистически значимо превосходили таковые в группе плацебо. Комбинация ателолола и хлорталидона хорошо переносилась пациентами: ни в одном случае не потребовалось отмены препарата из-за развития побочных эффектов.

Таким образом, ФК ателолол/хлорталидон – высокоэффективный и безопасный препарат, который может с успехом применяться при АГ различной этиологии, в том числе при изолированной систолической АГ у пожилых пациентов, резистентной АГ. Несомненными достоинствами препарата являются удобство применения, хорошая переносимость, невысокая стоимость. Есть все основания рекомендовать ФК ателолол/хлорталидон в качестве средства первой линии терапии АГ.

Список литературы

- Шальнова С.А. и др. // Профил. заболев. и укр. здоровья. 2001. № 2. С. 3.
- Шальнова С. и др. // Врач. 2009. № 12. С. 39.
- Chobanian A.V. et al. // JAMA. 2003. V. 289. № 19. P. 2560.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Систем. гипертен. 2010. № 3. С. 3.
- Hansson L. et al. // Lancet. 1998. V. 351. P. 1755.
- Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group // Br. Med. J. 1998. V. 317. № 7160. P. 703.
- Lewis E.J. et al. // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 851.
- Чазова И.Е., Ратова Л.Г. // Систем. гипертен. 2010. № 2. С. 6.
- Casiglia E. et al. // Jpn. Heart J. 1994. V. 35. № 5. P. 589.
- Wassertheil-Smoller S. et al. // Arch. Intern. Med. 1992. V. 152. № 1. P. 131.
- Преображенский Д.В. и др. // Артериал. гипертен. 2005. № 3. С. 154.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // JAMA. 2002. V. 288. № 23. P. 2981.
- Dahlöf B. et al.; ASCOT Investigators // Lancet. 2005. V. 336. № 9489. P. 895.
- Whelton P.K. et al. // Arch. Intern. Med. 2005. V. 165. P. 1401.
- Davis B.R. et al. // Circulation. 2006. V. 113. № 18. P. 2201.
- Сидоренко Б.А. и др. // Рос. кардиол. журн. 2004. № 4. С. 5.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group // JAMA. 1991. V. 265. № 24. P. 3255.
- Patel A.B. et al. // Stroke. 2008. V. 39. № 4. P. 1084.
- Carter B.L. et al. // Hypertension. 2004. V. 43. № 1. P. 4.
- Ernst M.E. et al. // Hypertension. 2006. V. 47. P. 352.
- Woodman R. et al. // Hypertension. 2010. V. 56. № 3. P. 463.
- Kurtz T.W. // Hypertension. 2010. V. 56. № 3. P. 335.
- Williams B. et al.; Newcastle Guideline Development and Research Unit // <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>
- Calhoun D.A. et al. // Hypertension. 2008. V. 51. P. 1403.
- Асанов Э.О. // Артериал. гипертен. 2011. № 5. С. 31.
- Curry R.C. Jr. et al. // South Med. J. 1988. V. 81. № 11. P. 1401, 1411.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.

Подписной индекс 20832