

Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами ингибитором ангиотензин-превращающего фермента и диуретиками

Т.А. Дронова, Д.В. Поляков

Курский государственный медицинский университет. Курск, Россия

Combined therapy of arterial hypertension, chronic heart failure and depressive disorders by ACE inhibitor and diuretics

T.A. Dronova, D.V. Polyakov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Цель. Изучить антигипертензивный эффект комбинированной терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в сочетании с различными диуретиками и влияние на показатели качества жизни (КЖ), признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных артериальной гипертензией (АГ) II-III степени очень высокого риска.

Материал и методы. 86 больных АГ с сопутствующей ХСН получали при стационарном лечении эналаприл в комбинации с гидрохлоротиазидом (Гхт) или индапамидом (Инд). У пациентов определяли динамику артериального давления (АД), признаков ХСН по шкале оценки клинического состояния и показателей сердечно-сосудистого риска по системе SCORE. Больные до начала терапии и при выписке из стационара заполняли шкалу депрессий Центра эпидемиологических исследований США (CES-D) и оценивали состояние своего здоровья по визуальной аналоговой шкале.

Результаты. На фоне комбинированной терапии отмечено существенное снижение систолического, диастолического, пульсового и среднего АД в обеих группах. Более выраженный регресс показателей среднего АД ($p < 0,002$), сопровождавшийся улучшением клинической картины ХСН ($p < 0,001$) и положительной динамикой показателей КЖ ($p < 0,0001$) отмечен в группе, получавшей эналаприл + Гхт. В обеих группах изменился фатальный риск сердечно-сосудистых осложнений от значений высокого (5–10 %) до уровня низкого (<5 %) риска SCORE, отмечено улучшение психического статуса при более значительном снижении показателей CES-D у больных, принимавших эналаприл с Гхт ($p < 0,02$).

Заключение. Комбинация эналаприл + Гхт эффективнее сочетанного применения ИАПФ + Инд по влиянию на уровень среднего АД, субъективную оценку КЖ и клинические проявления ХСН у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, качество жизни, комбинированная терапия.

Aim. To study antihypertensive effects of combined therapy with an ACE inhibitor and various diuretics, to assess its influence on quality of life (QoL) and chronic heart failure (CHF) symptoms and signs among patients with Stage II-III arterial hypertension (AH) of very high risk.

Materials and methods. In total, 86 hospitalized patients with AH and CHF were administered enalapril combined with either hydrochlorothiazide (HCT) or indapamide (Ind). Dynamics of blood pressure (BP) level, CHF severity (by clinical condition evaluation scale, CCES), and cardiovascular risk level (by SCORE, Systemic Coronary Risk Evaluation, scale) were assessed. Before the therapy start and at discharge, patients were administered Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D). Self-evaluated health was measured by Visual Analog Scale (VAS).

Results. Combined therapy was associated with substantial decrease in systolic, diastolic, pulse and mean BP levels in both groups. More pronounced reduction of mean BP indices ($p < 0,002$), accompanied by CHF clinics improvement ($p < 0,001$) and positive QoL dynamics ($p < 0,0001$), was observed in the group of enalapril and HCT. In both groups, the levels of fatal cardiovascular event risk reduced from high (5–10 %) to low (<5 %). Psychological status improvement was demonstrated by greater CES-D score reduction in subjects receiving enalapril and HCT ($p < 0,02$).

Conclusion. Combination of enalapril and HCT was more effective than that of enalapril and Ind, in terms of its effects on mean BP levels, subjective QoL, and CHF clinics in AH patients.

Key words: Arterial hypertension, quality of life, combined therapy.

Одним из основных факторов риска (ФР) развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) является артериальная гипертензия (АГ). В связи с тем, что ХСН рассматривают как заключительный этап сердечно-сосудистого континуума, успешное достижение целевых цифр артериального давления (АД) при АГ входит в состав мер по профилактике развития декомпенсации сердечной деятельности.

Отрицательное влияние на течение и прогноз АГ и ХСН оказывает коморбидная им депрессия (Д), которая требует особого подхода к лечению. Депрессивная реакция становится основой прогрессирования патологических состояний и приводит к ухудшению качества жизни (КЖ) больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Расстройства депрессивного спектра (РДС) связаны с повышенным риском летального исхода у пациентов с ХСН [1]. Фармакоэпидемиологические исследования по лечению РДС при соматической патологии демонстрируют ограничительную тактику применения антидепрессантов [2], при этом до настоящего времени недостаточно изучено воздействие антигипертензивных препаратов на психический статус больных АГ. Монотерапия, направленная на один из патогенетических механизмов заболевания, оказывается не всегда действенной. Синергизм влияния препаратов, входящих в состав различных комбинаций, позволяет добиваться лучшего эффекта. Совместное применение ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика в настоящее время рассматривается как одно из наиболее рациональных. В этой связи особый интерес представляет сравнение комбинаций, имеющих в своем составе одинаковый ИАПФ, но различный диуретический компонент: тиазидный — гидрохлоротиазид (Гхт) и тиазидоподобный — индапамид (Инд); т. к. по данным большинства международных и национальных рекомендаций терапия и АГ, и ХСН должна включать в себя мочегонный препарат. Несмотря на то, что Инд по профилю безопасности существенно превосходит Гхт, данных по его применению в лечении ХСН в настоящее время недостаточно [3–5].

Материал и методы

Изучен антигипертензивный эффект и его влияние на показатели КЖ и симптомы ХСН комбинаций эналаприл + Гхт и эналаприл + Инд у 86 больных: 50 женщин и 36 мужчин, средний возраст $59,6 \pm 12,3$ лет, находившихся на двухнедельном стационарном лечении по поводу АГ II–III степеней (ст.) очень высокого риска с ХСН I–IIА стадий, I–III функциональных классов (ФК), стадии В–С. Ст. АГ и риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) определяли согласно рекомендациям по лечению АГ European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2007 и Всероссийского научного общества кардиологов

2004. Использовали классификации ХСН Российского общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН, 2002), Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964), Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA, 1995). Обследованные пациенты имели диастолическую дисфункцию нерестриктивного типа: отношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) < 1, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥ 50 %. Исследование было сравнительным, рандомизированным, в параллельных группах больных, которые давали добровольное, информированное согласие на участие в нем.

I группа больных (n=45) получала препарат эналаприл 10 мг + Гхт 12,5 мг (Рениприл® ГТ, ООО “Фармстандарт Лексредства”, Россия), который назначали *per os* 1 таблетку утром между 8 и 9 ч, и эналаприл 10 мг (Рениприл®) больные принимали *per os* 1 таблетку вечером между 20 и 21 ч. II группа пациентов (n=41) получала эналаприл 10 мг (Рениприл®), и Инд 2,5 мг (ИНДАП, PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика), которые назначали пациентам *per os* по 1 таблетке/капсуле утром между 8 и 9 ч, и эналаприл 10 мг, применявшийся *per os* 1 таблетка вечером между 20 и 21 ч. При недостаточном антигипертензивном эффекте: при отсутствии снижения АД до целевых значений < 130/80 мм рт.ст. через 1 неделю (нед) дозу ИАПФ увеличивали на 0,5 таблетки в утренний и вечерний приемы. В предшествующий месяц перед началом исследования больным отменяли препараты из группы ИАПФ и/или диуретиков.

Одним из показателей эффективности лечения была динамика уровня АД, которая изучалась по результатам офисного измерения давления. Среднее АД (СрАД) рассчитывали по формуле Хикэма: [систолическое АД (САД) – диастолическое АД (ДАД)]/3 + ДАД. Результат лечения считался: отличным, если уровень АД к концу исследования достиг целевых значений (< 130/80 мм рт.ст.); хорошим, если уровень САД уменьшился более чем на 10 мм рт.ст., а ДАД – более чем на 5 мм рт.ст.; неудовлетворительным, если уровень САД уменьшился менее чем на 10 мм рт.ст., а ДАД – менее чем на 5 мм рт.ст.

Пациенты до начала терапии и при выписке из стационара заполняли шкалу депрессий Центра эпидемиологических исследований США CES-D (Center for Epidemiologic Studies – Depression) и оценивали состояние своего здоровья по визуальной аналоговой шкале VAS (Visual Analogue Scale). Для характеристики тяжести ХСН использовалась шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева 2000 [3,6]. Оценку 10-летнего фатального риска развития ССЗ осуществляли по системе SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) [7].

Статистическая обработка полученных данных: хранение информации и расчет индексов проводили с помощью Microsoft Excel 7.0. Вычисляли средние арифметические показателей и их стандартные отклонения; для изучения типа распределения использовали пакеты прикладных программ Statgraphics Plus 3.0 и SPSS 9.0 for Windows; для определения целесообразности применения параметрических методов оценивали тип распределения каждого из исследуемых показателей, применяя тесты Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилки и χ^2 .

Для параметров, имеющих нормальное распределение, при сравнении средних значений, в случае равных дисперсий, использовался гомоскедастический t-критерий Стьюдента, при различных дисперсиях — гетероскедастический. Расчеты проводили в 95 % доверительном интервале (ДИ). Данные представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

В обеих группах больных через 2 нед лечения было достигнуто существенное снижение уровней САД, ДАД, пульсового АД (ПАД) и СрАД (таблица 1). Снижение АД составило 43,67/18,56 и 39,88/16,47 мм рт.ст. в I и II группах пациентов, соответственно. Более выраженная редукция СрАД отмечена на фоне комбинации эналаприл + Гхт ($p < 0,002$).

В I группе больных увеличение дозы имело место у 11 пациентов: в 36 % это были больные АГ II ст., в 64 % — III ст. Во II группе 16 больным потребовалось повышение дозы ИАПФ: 25 % составили пациенты с АГ II ст. и 75 % — III ст. Несмотря на то, что различия в группах недостоверны, большее количество больных, принимавших эналаприл

+ Гхт, достигли целевого уровня АД в сравнении с пациентами, лечившимися эналаприлом + Инд — 16 и 6 соответственно; и меньшее число пациентов имели неудовлетворительный результат — 1 и 3 соответственно (таблица 2).

Тактика ведения больных АГ в условиях стационара отличается от амбулаторной по темпам снижения АД ввиду ограниченного по койко-дням периода. Следует учитывать опасность быстрого снижения АД в связи с вероятностью развития ишемии головного мозга. В исследовании ДОМИНАНТА (РанДомизированная мнОгоцентровая програмМа оценки эффективности периндоприла у больных с артериальной гипертензией) проведенный анализ когнитивных функций при сопоставимом с полученными цифрами снижения АД (уменьшение на 41/22,2 мм рт.ст.) через 14 дней антигипертензивной терапии (АГТ) продемонстрировал улучшение памяти, внимания и мышления у больных АГ II-III ст. [8]. Результаты исследования Syst-Eur (Systolic hypertension — Europe) выявили двукратное уменьшение риска развития сосудистой деменции даже при выраженном снижении

Таблица 1

Динамика АД в процессе различной комбинированной терапии больных АГ II-III ст.

Показатели	Группы	Эналаприл + Гхт			Эналаприл + Инд		
		Исходно	Лечение	Разница	Исходно	Лечение	Разница
САД, мм рт.ст.		176,11±2,88	132,44±1,38	43,67*	172,07±2,7	132,19±1,34	39,88*
ДАД, мм рт.ст.		98,56±1,29	80±1,03	18,56*	97,93±1,03	81,46±1,18	16,47*
СрАД, мм рт.ст.		124,84±3,02	94,66±0,97	30,18*	124,39±1,41	98,94±1,07	25,45*
ПАД, мм рт.ст.		77,56±2,16	52,22±1,07	25,34*	74,15±2,01	50,73±1,11	23,42*

Примечания: * — достоверность различий до и после лечения $p < 0,0001$.

Таблица 2

Характеристика антигипертензивного эффекта у больных АГ II-III ст., получавших комбинированную терапию

Комбинация препаратов в группах	Эналаприл + Гхт		Эналаприл + Инд	
	n	%	n	%
Отличный	16	36	6	15
Хороший	28	62	32	78
Неудовлетворительный	1	2	3	7

Таблица 3

Изменения жалоб (исходно и через 14 дней терапии) по шкале VAS в группах больных АГ

Разница оценки симптомов по VAS	Группы	Эналаприл + Гхт	Эналаприл + Инд
Головная боль		2,81±0,19	0,98±0,24*
Головокружение		3,08±0,23	0,87±0,31*
Мелькание мушек перед глазами		3,14±0,27	0,93±0,24*
Кардиалгии		3,06±0,21	0,88±0,24*
Утомляемость		3,08±0,26	1,07±0,3*
Снижение работоспособности		3,17±0,26	0,83±0,31*

Примечание: * — межгрупповая достоверность различий $p < 0,0001$.

Таблица 4

Динамика показателей ШОКС и SCORE в группах больных АГ

Показатели	Группы	Эналаприл + Гхт		Эналаприл + Инд	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ШОКС (баллы)		5,36±0,26	4,11±0,26*	4,93±0,29	4,51±0,29
SCORE (%)		6,51±0,34	2,6±0,25***	7,05±0,89	3,41±0,46**

Примечание: * – достоверность различий до и после лечения $p < 0,001$, ** – $p < 0,0003$, *** – $p < 0,0001$.

САД при условии достижения целевого уровня [9]. В настоящее время развеяны опасения и по поводу выраженного снижения ДАД. Исследование HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) продемонстрировало достоверное улучшение КЖ только в группе больных с целевым ДАД < 80 мм рт.ст., что позволило утверждать: чем ниже достигнутое ДАД, тем лучше самочувствие пациентов [10]. Величина ПАД является независимым предиктором риска сердечно-сосудистой смертности [11]; нормализация ПАД улучшает прогноз заболевания.

Проспективные исследования последних лет демонстрируют частую коморбидность АГ, ХСН и депрессивных состояний: доказано, что Д выступает в качестве независимого предиктора развития наиболее серьезных ССО. Критерием оценки степени депрессивных расстройств является шкала депрессий CES-D, надежность, высокая чувствительность и специфичность которой в России установлены в ходе подготовки к выполнению программы КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общей соматической помощи). Для максимально точной характеристики психического статуса рекомендуют при сумме баллов ≥ 19 считать, что у больного имеет место РДС, включающее как собственно Д, так и истеродепрессивные, тревожно-депрессивные, тревожно-ипохондрические и др. состояния, симптомы которых иллюстрируют значительное перекрытие с проявлением аффективной патологии. Сумма ≥ 25 баллов свидетельствует о наличии выраженного депрессивного состояния (ДС) [2]. В I группе больных АГ до начала терапии ДС было выявлено у 20 пациентов (45 %), РДС – у 14 (31 %); показатели CES-D ≤ 18 баллов отмечены у 11 (24 %) из 45 больных. Среди пациентов II группы до назначения лекарственных средств ДС отмечены у 23 (56 %), РДС – у 11 (27 %) из 41 больного; значения ≤ 18 баллов по шкале CES-D обнаружены у 7 пациентов с АГ (17 %). В результате терапии в I группе уменьшилось количество больных, страдающих ДС, до 9 (20 %), а пациентов с РДС – до 8 (18 %), у 62 % – показатели психического статуса по шкале CES-D оказались ≤ 18 баллов. У больных II группы ДС сохранялись у 13 пациентов (32 %), РДС отмечены у 9 больных (22 %), у 46 % паци-

ентов не выявлено тяжелых и среднетяжелых Д. В I и II группах на фоне лечения произошло достоверное увеличение количества больных с показателями психического статуса ≤ 18 баллов ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) и существенное снижение показателей CES-D до и после лечения ($p < 0,0001$ и $p < 0,02$ соответственно). Улучшение психического статуса по результатам тестирования по шкале CES-D оказалось более выраженным в группе пациентов, принимавших “Рениприл ГТ” ($p < 0,02$) (рисунок 1).

Для выявления депрессивных расстройств целесообразно использовать и некоторые клинические особенности этих состояний. Известно, что Д часто маскируются (маскированные Д) симптомами соматической патологии, такими как: кардиалгии, эссенциальная головная боль и др. По данным Р.Г. Оганова и др. 2004, частота РДС коррелирует с тяжестью оценки своего самочувствия пациентом по шкале VAS. Обследование больных АГ показало, что эффект АГТ распространяется и на клинические симптомы, характерные для АГ и часто ассоциированные с Д (таблица 3). Имеет место существенно более выраженное влияние на уменьшение градации жалоб по шкале VAS при проведении комбинированной терапии эналаприлом и Гхт.

Анализ проявлений ХСН по ШОКС и фатального риска ССЗ по SCORE в динамике выявил снижение

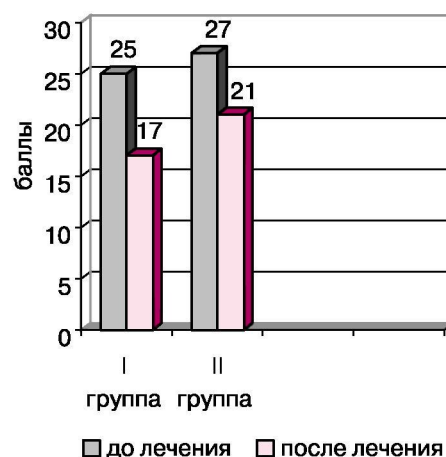


Рис. 1 Динамика показателей CES-D на фоне комбинированной АГТ.

Таблица 5

Динамика АД и показателей клинического состояния в группах больных АГ с различным антигипертензивным эффектом

Показатели	Группы Эналаприл + Гхт		Эналаприл + Инд	
	Отличный эффект	Хороший и неудовлетворительный эффекты	Отличный эффект	Хороший и неудовлетворительный эффекты
Δ САД (мм рт.ст.)	53,75±4,86	38,1±3,29**	56,67±10,22	34,66±2,85**
Δ ДАД (мм рт.ст.)	26,88±2,18	13,97±1,74***^	26,67±3,57	14,86±1,88**
Δ СрАД (мм рт.ст.)	38,64±2,46	28,9±1,92**^	37,22±5,36	23,43±1,89***
Δ ПАД (мм рт.ст.)	27,5±4,47	24,66±2,26	30,83±6,63	21,86±2,21
Δ VAS (баллы)	2,89±0,46	3,15±0,26	0,4±0,28	1,10±0,12*
Δ ШОКС (баллы)	0,12±0,09	0,12±0,07	0,01±0,11	0,05±0,05
Δ CES-D (баллы)	6,5±1,41	9,59±1,49	2,67±0,56	6,6±1,89

Примечание: * – внутригрупповая достоверность различий $p < 0,03$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,005$, ^ – $p < 0,002$, ***^ – $p < 0,0001$; Δ – разность показателей до и после лечения.

показателей указанных шкал (таблица 4). Достоверное уменьшение клинических проявлений по ШОКС (в баллах) произошло только в группе больных, получавших эналаприл + Гхт. Основной вклад в динамику ШОКС вносит характеристика отежного синдрома. Несмотря на то, что значимые межгрупповые различия клинических проявлений до начала терапии отсутствовали, уменьшение отеков было более выраженным в I группе ($p < 0,0001$). За период госпитального лечения у этих пациентов уменьшились жалобы на ощущение перебоев в работе сердца ($0,07 \pm 0,04$) в отличие от больных II группы, у которых отмечено некоторое их усиление ($-0,02 \pm 0,04$). За счет коррекции уровня САД в обеих группах обследованных больных изменились значения фатального риска ССО: из группы высокого (5–10 %) они перешли в группу низкого (<5 %) риска.

В связи с тем, что улучшение КЖ у пациентов с ХСН может быть в большей степени вызвано коррекцией симптомов СН на фоне применения ИАПФ + диуретики, а не собственно антигипертензивным эффектом препаратов, проведен сравнительный анализ всех исследованных показателей для подгрупп больных, достигших или не достигших целевого уровня АД (таблица 5). Разность значений САД, ДАД, СрАД до и после терапии у пациентов с АД < 130/80 мм рт.ст. отличались от разности показателей у больных с хорошим и неудовлетворительным эффектом АГТ как в I, так и во II группах. По ШОКС различий в выделенных подгруппах не обнаружено. Несмотря на то, что комбинированная терапия оказывает позитивное влияние на субъективную оценку своего состояния больными в обеих группах (рисунок 1, таблица 3), сравнение показателей VAS и CES-D в подгруппах пациентов, достигших и не достигших целевого АД, выявило парадоксальный эффект темпов его снижения: показатели этих шкал в подгруппах больных, имеющих хороший и неудовлетворительный результат, оказались лучше. Вероятно, оценку

субъективной картины заболевания необходимо осуществлять после более длительного периода стабильно удерживаемого целевого АД. В подгруппах с менее выраженным снижением АД за время стационарного лечения было несколько больше лиц > 60 лет. Считается, что наиболее оптимальной величиной “рабочего” давления для пожилых больных являются показатели < 140/90 мм рт.ст., т.к. снижение АД ниже “рабочего” уровня у пациентов пожилого возраста, страдающих АГ, в условиях суженного просвета внутримозговых артерий опасно [12]. Исследование ДОМИНАНТА продемонстрировало улучшение когнитивных функций на фоне быстрого (14 дней) снижения АД у больных АГ II–III ст. [8]. Длительная АГТ увеличивает толерантность к более низким цифрам [12]. Множество завершившихся в последние годы исследований наглядно продемонстрировали, что только “жесткий” контроль АД может достоверно снизить частоту ССО у пациентов с АГ [13].

Заключение

Оценка клинической эффективности комбинации эналаприл + Гхт и эналаприл + Инд у больных АГ II–III ст. очень высокого риска с ХСН I–IIА стадии, I–III ФК, стадии В–С, проведенная в отделении кардиологии городской больницы, показала, что на фоне 14-дневной терапии наблюдается положительная динамика АД (существенное снижение САД, ДАД, СрАД и ПАД), улучшение психического статуса и самочувствия пациентов, уменьшение клинических проявлений ХСН по ШОКС, снижение риска развития ССЗ по SCORE. Установлена высокая курательность депрессивных расстройств, коррекция показателей КЖ у больных АГ на фоне АГТ. Комбинация эналаприл + Гхт эффективнее сочетанного применения ИАПФ с Инд по влиянию на уровень СрАД, субъективную оценку КЖ больных АГ и клинические проявления ХСН.

Литература

1. Jiang W, Alexander J, Christopher E, et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. Arch Intern Med 2001; 161: 1849–56.
2. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и др. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004; 1: 48–54.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж Серд недостат 2007; 1(39): 4–41.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Современные подходы к лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых больных (по материалам рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца 2005 г.). Кардиология 2006; 4: 95–102.
5. Мареев В.Ю. Дискуссия по проекту “Национальные рекомендации по лечению ХСН”. Ж Серд недостат 2007; 3: 138–43.
6. Беленков Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Москва “Медиа Медика” 2000; 266 с.
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва 2004.
8. Остроумова О.Д., Десницкая И.В. Подходы к лечению артериальной гипертензии в условиях стационара: коррекция артериального давления и состояние когнитивных функций. Cons med 2005; 2: 3–6.
9. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program JAMA 1991; 265: 3255–64.
10. Wiklund I, Halling K, Ruden-Bergsten T, et al. On behalf of the HOT Study Group. Does lowering the blood pressure improve the mood Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT). Blood Pressure 1997; 6: 357–64.
11. Моисеев В.С. Систолическое давление — ключевой показатель диагностики, контроля и прогнозирования риска артериальной гипертензии. Возможности блокады рецепторов ангиотензина II. Клин фармак тер 2000; 5: 86–96.
12. Остроумова О.Д., Боброва Т.А., Десницкая И.В. и др. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: возможности антигипертензивной терапии. Ж Сердце 2005; 6(24): 328–32.
13. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. Ж Сердце 2005; 3(21): 120–7.

Поступила 22/07–2008