

Место комбинированной терапии в лечении больных с метаболическим синдромом

Ю.В. Жернакова, В.Б. Мычка*, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии». Москва, Россия

Combined therapy in metabolic syndrome treatment

Yu.V. Zhernakova, V.B. Mychka*, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology. Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

В последних рекомендациях Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (АГ) и Европейской ассоциации кардиологов подчеркивается, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, к которым относятся больные сахарным диабетом и с метаболическим синдромом, препаратами первого ряда для лечения АГ являются комбинированные лекарственные средства, причем наиболее предпочтительным служит сочетание в одном препарате средств, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему и диуретика, желателно метаболически нейтрального. Всем этим требованиям соответствует комбинированный препарат Нолипрел А, представляющий собой фиксированную низкодозовую комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла аргинина и тиазидоподобного диуретика индапамида. Наряду с выраженным антигипертензивным эффектом Нолипрел А оказывает положительное влияние на метаболические показатели и предотвращает поражение органов мишеней, что позволяет рекомендовать его как средство первого выбора у данных больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, комбинированные препараты, органы мишени.

According to the latest recommendations by the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology, in patients with high cardiovascular risk (including individuals with diabetes mellitus and metabolic syndrome), the first-choice agents for arterial hypertension (AH) treatment are combined medications. Ideally, one medication should combine blockers of renin-angiotensin system and a metabolically neutral diuretic. The combined medication Noliprel A fulfils these requirements, being a fixed low-dose combination of ACE inhibitor perindopril arginine and thiazide-like diuretic indapamide. Noliprel A demonstrates not only good antihypertensive effects, but also beneficial metabolic and organo-protective activity. Therefore, it can be recommended as first-choice medication in this clinical group.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, combined medications, target organs.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в России чрезвычайно высока. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что процент больных, эффективно контролируемых артериальное давление (АД) (достижение целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст.), чрезвычайно низок, ~20 % [1]. Многочисленные исследования с использованием широкого спектра антигипертензивных препаратов (АГП) продемонстрировали, что адекватный контроль АД зна-

чительно снижает сердечно-сосудистые заболеваемость и смертность [2].

Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению АГ (ЕОАГ и ЕОК 2007, ВНОК 2008) метаболический синдром (МС) наряду с сахарным диабетом (СД) относят к отдельной категории факторов, влияющих на прогноз, при стратификации дополнительного сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных АГ. В связи с этим, больных с МС уже при высоком нормальном уровне АД —

© Коллектив авторов, 2010
Тел.: (494) 414-60-03
e-mail: Victoria-mychka@yandex.ru

[Жернакова Ю.В. — докторант отдела системных гипертензий, В.Б. Мычка (*контактное лицо) — вед.н.с. отдела, Чазова И.Е. — руководитель отдела].

130-139/85-89 мм рт.ст., относят к группе высокого дополнительного риска, что в большинстве случаев требует назначения комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) уже на старте лечения. Кроме того, известно, что течение АГ у этой категории больных отличается большой “рефрактерностью” к АГТ и более ранним поражением органов-мишеней (ПОМ); назначение только одного АГП у этих пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

Комбинации АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Применение рациональных комбинаций АГП позволяет усилить действия лекарств за счет их разнонаправленного действия на патогенетические механизмы АГ, уменьшить частоту побочных эффектов (ПЭ) как за счет меньших доз комбинируемых препаратов, так и за счет взаимной нейтрализации этих эффектов, обеспечить наиболее эффективное органопротективное действие и уменьшить число и риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Еще одним немаловажным фактором в терапии АГ является приверженность больного предписанному лечению. Сложный режим лечения, включающий количество принимаемых таблеток или высокую частоту и фиксированное время приема препаратов, приводит к нарушению больным рекомендаций врача, что сопровождается значительным уменьшением степени (ст.) снижения ССР у больных АГ, главным образом вследствие неудовлетворительного контроля АД. За многие годы было предложено несколько стратегий для улучшения заинтересованности больного в лечении. Это и информирование его о риске ССО, связанных с АГ, и подбор препаратов с оптимальным соотношением “эффективность/переносимость”, и обучение пациентов самостоятельному измерению АД. Однако наибольшую приверженность лечению на современном этапе удается достичь применением рациональных комбинированных АГП.

Рациональными комбинациями АГП для больных с МС признаны сочетания: ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов кальция (АК), ИАПФ и агониста имидазопиридиновых рецепторов (АИР), ИАПФ и диуретика (Д), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и АК, АРА и Д, β - и α -адреноблокатора (β -АБ и α -АБ), АК дигидропиридинового ряда и β -АБ.

По данным исследования ПИФАГОР III (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертонии, Ограниченное Россией), в рамках которого изучали позиции врачей относительно концепции применения основных классов АГП и роли КАГТ, подавляющее большинство опрошенных (~ 70 %) предпочитают использовать КАГТ в виде свободных (69 %), фиксированных (43 %) и низкодозовых комбинаций (29 %); продолжают применять тактику монотерапии 28 % опро-

шенных. Среди комбинаций АГП 90 % врачей предпочитают назначение ИАПФ с Д [3].

Использование комбинации Д + ИАПФ является наиболее популярным и патогенетически обоснованным для лечения больных с МС. Все существующие в настоящее время рекомендации по АГ (Российские, Европейские, Американские и т. д.) выделяют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), как приоритетные для лечения АГ у больных с МС и СД, заболеванием почек, имеющих в анамнезе острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и др. [4,5]. Это связано не только с их высокой антигипертензивной активностью, но и способностью лучше других классов препаратов предупреждать ПОМ у данной категории больных. Антигипертензивное действие ИАПФ основано в первую очередь на уменьшении продукции ангиотензина II (АТ II). Вместе с тем, антигипертензивный эффект всех Д ограничен неизбежно возникающей на фоне их приема реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанной с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении ИАПФ. Одновременно совместное применение ИАПФ + Д способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием Д, за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов. ИАПФ способны в той или иной мере нивелировать негативные метаболические эффекты мочегонных препаратов, что особенно важно у больных с МС и СД. Применение Д сопряжено с отрицательным влиянием на углеводный, липидный и пуриновый обмен, способствуя повышению уровня мочевой кислоты (МК), глюкозы и холестерина (ОХС) в крови, которое значительно ограничивается при совместном назначении с ИАПФ, противодействующими неблагоприятному влиянию Д.

В последние годы был создан целый ряд фиксированных комбинаций АГП, содержащих в одной таблетке ИАПФ + Д. В исследовании ПИФАГОР III среди фиксированных комбинированных АГП врачи назвали 32 торговых наименования, чаще которых встречался низкодозовый препарат Нолипрел (Лаборатории Сервье, Франция).

Нолипрел содержит ИАПФ — периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный Д (тД) — индапамид. Оптимальное сочетание минимальных доз препаратов (2 мг — половина терапевтической дозы периндоприла и 0,625 мг — четверть

терапевтической дозы индапамида), полностью отвечает критериям “эффективность/переносимость” для стартовой терапии АГ. Фармакокинетические профили периндоприла и индапамида в комбинированном препарате не изменяются, что делает возможным однократный прием препарата в сут. Несомненно, это улучшает приверженность пациентов лечению, сокращая число принимаемых таблеток и кратность их приема. Снижаются также материальные затраты на лечение, что немаловажно для многих больных АГ. Нолипрел оказывает плавный антигипертензивный эффект, обладает выраженными кардио-, нефро- и ангиопротективными эффектами.

В исследованиях PREMIER (Preterax in Albuminuria Regression), OPTIMAX (OPTIMiser le tAuX de normalisation tensionnelle grace a la pluritherapie de premiere intention) было подтверждено, что лечение на основе Нолипрела форте эффективно снижает АД у пациентов с АГ вне зависимости от наличия факторов риска (ФР) — МС и СД. Стратегия, основанная на назначении Нолипрела, эффективна у разных категорий пациентов, как у тех, кто начинает терапию, так и у пациентов, которые уже принимали АГП, но нуждались в дополнительном снижении АД.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании PREMIER в течение 12 мес. изучали эффективность Нолипрела в плане снижения АД и уменьшения альбуминурии (АУ) у пациентов с СД 2 типа (СД-2) с АГ и АУ в сравнении с эналаприлом. Достоверно более низкие цифры, как систолического АД (САД), так и диастолического (ДАД) были зафиксированы в группе Нолипрела/Нолипрела форте. Нолипрел был более эффективен в отношении снижения АУ. Количество пациентов, у которых уменьшился уровень гликированного гемоглобина в крови, было сходным в обеих группах, при этом часть больных потребовала коррекции гипогликемической терапии, однако среди наблюдаемых пациентов не было новых случаев развившейся потребности в инсулине. Помимо выраженного антигипертензивного эффекта у пациентов, получавших Нолипрел форте, был достигнут лучший нефропротективный эффект, с результатом в 1,5 раза выше, чем при терапии максимальными дозами эналаприла (40 мг/сут.) [6].

В исследовании OPTIMAX с участием 7423 пациентов было показано, что Нолипрел оказывает выраженное антигипертензивное действие даже у ранее леченых пациентов, у которых не удалось достичь контроля АД или которые были вынуждены прекратить лечение из-за возникших побочных эффектов (ПЭ). Таким больным ранее назначенное лечение заменили на Нолипрел 1 табл/сут. в течение 3-6 мес. По окончании курса терапии достичь АД <140/90 мм рт.ст. удалось у 67 % пациентов, что свидетельствует о высокой эффективности такого лечения [7].

В двух других крупных, клинических исследованиях PIXEL (Perindopril/Indapamide Controlled study versus Enalapril in Left ventricular hypertrophy) и REASON (pREterax in regression of Arterial Stiffness in a cOntrolled double-bliNd Study) было доказано, что органопротективные свойства Нолипрела проявляются независимо от его антигипертензивного эффекта.

Результаты исследования PIXEL показывают, что уменьшение гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) под влиянием Нолипрела форте было в 3 раза эффективнее, чем при лечении эналаприлом. В исследовании сравнивались степень регресса ГЛЖ у больных АГ на фоне длительного (до 1 года) приема периндоприла/индапамида или эналаприла. Были включены 679 пациентов в возрасте > 18 лет с эссенциальной АГ. Различие в динамике АД между группами оказалось не столь значительным, как различие ст. регресса ГЛЖ. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ через 1 год снизился на 13,6 г/м² в группе Нолипрела и на 3,9 г/м² в группе эналаприла. Почти на 2/3 этот эффект достигался через 24 нед. после начала лечения. У 170 пациентов существенная положительная динамика АД отсутствовала. В этих группах ИММ ЛЖ уменьшился на 11,4 и 2,3 г/м², соответственно. Интересный факт — регресс ГЛЖ у пациентов, не реагирующих на лечение Нолипрелом, был более выраженным, чем у пациентов, у которых терапия эналаприлом привела к существенному снижению АД [8].

В другом двойном слепом, параллельном исследовании REASON был рандомизирован 471 пациент с САД 160-209 мм рт.ст. и ДАД 95-109 мм рт.ст. Длительность наблюдения составила 12 мес. В результате установлено, что при одинаковой ст. снижения ДАД комбинация периндоприла/индапамида вызывала более выраженное снижение САД и пульсового АД (ПАД), чем атенолол. Отдельным фрагментом исследования REASON была оценка регресса ГЛЖ, при этом Нолипрел оказывал более выраженное влияние на ММ ЛЖ, чем атенолол (-13,6 и -4,6 г, p=0,027). Разница оказалась еще более значительной между группами больных, которые имели ГЛЖ [9].

Нельзя обойти вниманием исследование ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation) [10], целью которого было доказать, что интенсивное снижение АД и контроль гликемии у пациентов с СД-2 без и с АГ, позволяет снизить риск осложнений. Результаты исследования показали, что Нолипрел и Нолипрел форте на 14 % снижают общую смертность (ОС) и на 18 % — риск сердечно-сосудистой смертности. Помимо этого, у больных, принимающих Нолипрел или Нолипрел форте, на 14 % снижается вероятность возникновения ССО и на 21 % почечных осложнений. В расчете на каждый 1 млн. пациентов с СД-2, уже получаю-

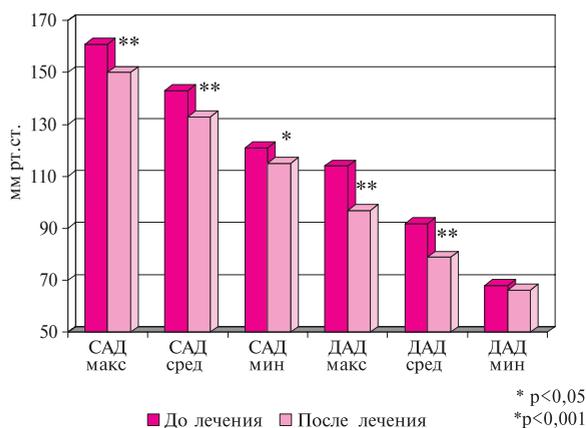


Рис. 1. Динамика показателей СМАД на фоне 24 нед. терапии Нолипрелом.

ших препараты с целью сердечно-сосудистой профилактики, плановое (рутинное) назначение Нолипрела и Нолипрела форте в течение 5 лет позволяет дополнительно предотвратить:

- 15 тыс. сосудистых осложнений;
- 13 300 коронарных осложнений;
- 50 тыс. почечных осложнений;
- спасти 13 тыс. жизней.

По мнению руководителей исследования ADVANCE в России — акад. Чазова Е.И. и акад. Дедова И.И. — СД является одной из основных угроз здоровью населения в 21 веке. Польза для здоровья, выявленная в исследовании ADVANCE, была достигнута в дополнение к преимуществам ранее назначенного пациентам лечения. Как отметил академик Дедов И.И., в России ~ 10 млн. человек страдают СД, и если преимущества, обнаруженные в исследовании ADVANCE, возможно было бы применить к больным СД в России, то > 100 тыс. смертей удалось бы предотвратить в течение ближайших 5 лет [11].

Среди важнейших задач адекватной АГТ также необходимо отметить проблему первичной и вторичной профилактики инсультов (МИ). У больных с МС риск развития МИ в 7 раз выше, чем в популяции. Одной из наиболее частых причин развития МИ, особенно при отсутствии гемодинамически значимых стенозов церебральных артерий является хроническое снижение мозгового кровотока вследствие реакции микроциркуляторного русла (МЦР) головного мозга на повышение АД. У больных АГ мозговой кровотоки снижается. Хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга. Высокая степень риска МИ обусловлена также наличием таких симптомов, как нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия (ДЛП), каждый из которых является самостоятельным фактором ССР. В России в отличие от большинства экономически развитых стран Европы отсутствует снижение смертности от МИ. В проспективном, плацебо-контролируемом исследовании

PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) применение комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом позволило достоверно снизить риск повторного МИ [12]. Это открывает возможности изучения эффективности Нолипрела в плане церебропротекции.

Собственный опыт авторов в применении фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида — препарата Нолипрел состоит в том, что в отделе системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК проводилось исследование, посвященное изучению влияния монотерапии Нолипрелом на показатели суточного мониторирования (СМ) АД, углеводного, липидного, пуринового обмена, чувствительности тканей к инсулину, состояние перфузии головного мозга, у больных АГ и МС.

Всем больным выполняли СМАД до лечения и через 24 нед. терапии Нолипрелом. До начала исследования и через 24 нед. пациентам определяли уровни ОХС, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛВП, ЛНП), триглицеридов (ТГ), печеночных ферментов, тест толерантности к глюкозе (ТТГ) и инсулин-модифицированный внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ) для определения чувствительности периферических тканей к инсулину с применением минимальной модели Бергмана. Исходно и через 24 нед. всем больным проводилась сцинтиграфия головного мозга для оценки состояния его перфузии. В результате терапии Нолипрелом в течение 24 нед. достигнут целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст.) у 22 пациентов (84 %). Результаты СМАД также продемонстрировали достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД (рисунок 1). Показатели суточного индекса (СИ) до начала терапии отражали недостаточную степень ночного снижения АД. Через 24 нед. на фоне лечения Нолипрелом отмечалось достоверное повышение этих показателей до нормальных значений (рисунок 2).

На фоне терапии Нолипрелом достоверно снизился уровень глюкозы натощак. Содержание глюкозы через 2 ч после нагрузки снизилось также достоверно с $8,9 \pm 1,7$ ммоль/л до $7,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,01$) (рисунок 3). Уровень МК существенно не изменялся на фоне проводимого лечения. Также не отмечено достоверной динамики ОХС и ТГ. Достоверно снизился ХС ЛНП и увеличился ХС ЛВП (рисунок 4). Исходно сниженный индекс инсулинорезистентности (Si) достоверно увеличился, что указывает на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину (рисунок 5).

Переносимость лечения была хорошей, ни у одного пациента не отмечалось ПЭ, а также клинически значимых изменений уровня калия и натрия в крови.

Исходно у всех обследуемых пациентов имелись значимые нарушения перфузии головного мозга обоих полушарий, наиболее выраженные в затылочно-теменных отделах, как справа, так и слева. Через 24 нед. терапии Нолипрелом, на фоне значительного снижения уровня АД, улучшения показателей липидного и углеводного обменов, у всех пациентов отмечалось повышение накопления радиофармпрепарата в зонах с дефектами перфузии, что отражало улучшение МЦ головного мозга. Достоверно увеличились показатели перфузии в затылочно-теменных, теменных, височно-теменных, лобно-височно-теменных и лобно-теменных областях слева (таблица 1).

Терапия Нолипрелом, представляющим собой фиксированную КАГТ ИАПФ периндоприлом и тД индапамидом, оказала наряду с выраженным антигипертензивным эффектом, положительное влияние на показатели метаболизма углеводов, липидов и чувствительность периферических тканей к инсулину, а также на состояние перфузии головного мозга. Такие положительные эффекты Нолипрела обусловлены присутствием в комбинации ИАПФ — периндоприла, который, как показали ранее проводимые исследования, способен улучшать показатели углеводного, липидного обменов, повышать тканевую чувствительность к инсулину и улучшать мозговой кровоток [13,14]. Положительное влияние периндоприла на показатели углеводного обмена, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ — снижать концентрацию АТ II и повышать уровень кининов. АТ, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина. А кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют окисление глюкозы и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина [15,16]. ИАПФ улучшают состояние эндотелиальной функции (ЭФ) [17]. Известно, что АТ II влияет непосредственным образом на ЭФ, путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии ИР, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Повышение чувствительности к инсулину и улучшение ЭФ сосудов позитивно влияют на показатели липидного обмена.

Достаточно удачным является присутствие в Нолипреле в качестве Д именно индапамида. Потому, что индапамид — единственный абсолютно безопасный Д для больных с МС. Доказано, что он метаболически нейтрален, в отличие от всех других известных тД и Д с другими механизмами действия, которые обладают диабетогенным, атерогенным действием и снижают чувствительность к инсулину.

Значимое улучшение перфузии головного мозга на фоне терапии Нолипрелом, вероятно,

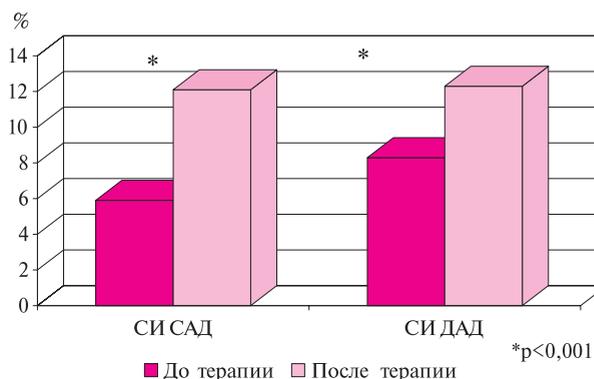


Рис. 2. Динамика СИ на фоне терапии Нолипрелом в течение 24 нед.

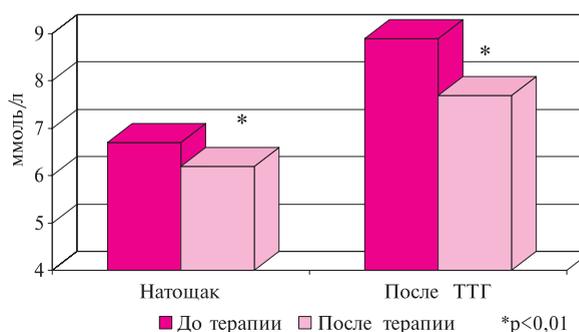


Рис. 3. Динамика уровня глюкозы крови на фоне 24 нед. терапии Нолипрелом.

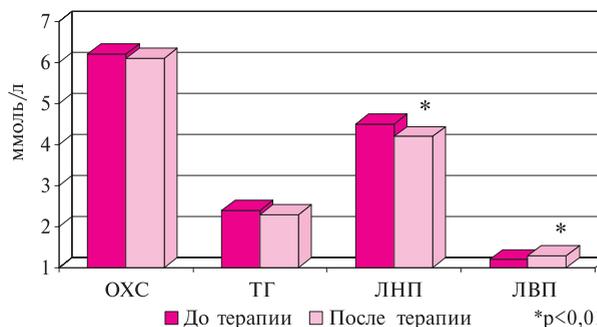


Рис. 4. Динамика уровня липидов на фоне 24 нед. терапии Нолипрелом.

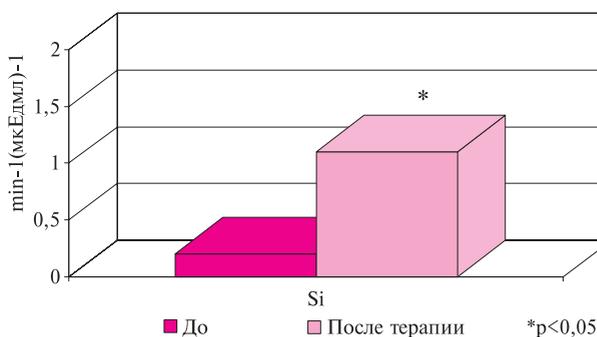


Рис. 5. Динамика ИР на фоне 24 нед. терапии Нолипрелом

Динамика перфузии головного мозга на фоне 24 нед. терапии Нолипрелом

	Слева			Справа		
	До	После	p	До	После	p
Затыл-тем	64,8±7,9	69,2±4,4	<0,01	63,7±8,2	68,5±2,9	<0,01
Теменные	69,9±10,8	72,8±1,3	<0,01	64,6±8,5	72,1±2,2	<0,01
Височные	78,3±4,18	80,4±5,3	Нд	74,5±4,7	76,1±5,3	нд
Вис-теменные	66,7±8,1	77,3±5,12	<0,01	75,4±9,5	78,1±10,61	нд
Лоб-вис-теменн	66,7±9,7	69,1±9,7	<0,05	70,5±1,3	79,9±3,11	<0,05
Лобно-теменные	68,6±9,5	74,3±5,11	<0,05	74,2±5,8	76,9±7,2	нд
Межполушарная асимметрия		До			После	
	14,9±3,6			9,7±0,6		<0,01

обусловлено не только снижением АД, но и улучшением ЭФ сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, присущими данному КАГП.

Все описанные благоприятные эффекты Нолипрела/ Нолипрела форте полностью относятся к новой форме этого препарата — Нолипрелу А/Нолипрелу А форте, содержащей аргининовую соль периндоприла 2,5 мг /5 мг в комбинации с 0,625 мг/1,25 мг индапамида.

Таким образом, результаты исследований убедительно доказали высокую антигипертензивную эффективность Нолипрела А. Кроме

того препарат оказывает положительное влияние на показатели метаболизма углеводов, липидов и чувствительность периферических тканей к инсулину. Наряду с высокой антигипертензивной активностью и позитивными метаболическими эффектами терапия Нолипрелом А эффективно предотвращает ПОМ, приводит к регрессу ГЛЖ, снижает уровень АУ, а также оказывает положительное влияние на состояние перфузии головного мозга, что позволяет рекомендовать его как средство первого выбора для широкого круга пациентов, страдающих АГ с МС и СД.

Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертония: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РЖ 2006; 4: 45-50.
2. Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. J Intern Med 2003; 253: 472-80.
3. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). Фарматека 2009; 12: 98-103.
4. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105-87.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6(Приложение 2).
6. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of Low-Dose Perindopril/Indapamide on Albuminuria in Diabetes. Preterax in albuminuria regression: PREMIER. Hypertension 2003; 41: 1063-71.
7. Mourad JJ, Nguyen V, Lopez-Sublet M, Waeber B. Blood pressure normalization in a large population of hypertensive patients treated with perindopril/indapamide combination: results of the OPTIMAX trial. Vasc. Health Risk Manag 2007; 3(1): 173-80.
8. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. J Hypertens 2005; 23: 2063-70.
9. De Luca N, Mallion J, O'Rourke M, et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. Am J Hypertens 2004; 17: 660-7.
10. ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: patient recruitment and characteristics of the study population at baseline. Diabetes UK 2005. 1-7.
11. Результаты исследования ADVANCE у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2007; 3: 73-4.
12. PROGRESS Management Committee. PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in March 1997. J Hum Hypertens 1998; 12: 627-9.
13. Мычка В.Б., Масенко В.Б., Творогова М.Г. и др. Применение периндоприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией и метаболическим синдромом. Артериал гипертенз 2002; 8(1): 178-81.
14. Чазова, И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М., Сергиенко В.Б. Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: первичная и вторичная профилактика. Cons med 2003; 5(2): 61-4.
15. Giverts MM. Manipulation of the renin-angiotensin system. Circulation 2001; 104(5): 14-8.
16. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, et al. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res 1994; 74(6): 1141-8.
17. Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation. Agets Actions 1992; 38: 171-7.

Поступила 27/04-2010