

Оптимизация гипотензивной терапии путем применения фиксированных комбинаций

А.В. Мелехов, Е.Е. Рязанцева

Подбор адекватной гипотензивной терапии остается непростой задачей для практикующего врача. К сожалению, в большинстве случаев назначение комбинированной гипотензивной терапии, а значит увеличение количества принимаемых препаратов, приводит к уменьшению приверженности пациентов к лечению – комплайенса. Современным способом преодоления этой проблемы является использование фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов. Комбинация высокоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция длительного действия амлодипина не только отвечает критериям рациональности, но и не оказывает отрицательного влияния на течение сопутствующих заболеваний. В статье на примере нескольких клинических ситуаций показано, как назначение фиксированной комбинации амлодипин + бисопролол позволяет оптимизировать гипотензивную терапию у больных с различной коморбидностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированная комбинация, амлодипин, бисопролол, Конкор АМ.

Подбор адекватной гипотензивной терапии остается непростой задачей для практикующего врача. Растущая распространенность артериальной гипертензии (АГ) у лиц трудоспособного возраста диктует необходимость индивидуального подхода и выбора такого лечения, которое не будет изменять образ жизни пациента. В то же время приходится противостоять низкому комплайнсу больных, которым показан длительный прием нескольких лекарственных препаратов и регулярное измерение артериального давления (АД). При анализе данных крупных исследований было выявлено, что 24–51% больных не следуют назначенной врачом терапии [1]. Ухудшить ситуацию может развитие неблагоприятных побочных действий гипотензивных лекарств. В результате контроль АД, качество жизни и прогноз больных остаются далекими от идеальных.

При подборе гипотензивной терапии врач должен ориентироваться на степень повышения АД, а также на наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, которые в совокупности определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, монотерапия в качестве стартовой терапии показана только в случае I степени повышения АД и низком или среднем риске ССО [2]. При более высоких уровнях АД и значительном риске осложнений гипотензивную терапию рекомендуется начинать с комбинации низких доз двух разных препаратов. В дальнейшем для усиления

гипотензивного эффекта возможно увеличение дозы назначенных препаратов или добавление препаратов других групп. Результаты многих исследований по лечению АГ свидетельствуют о том, что более 75% пациентов нуждаются в назначении двух и более средств для адекватного снижения АД [3, 4].

К сожалению, в большинстве случаев назначение комбинированной гипотензивной терапии, а значит увеличение количества принимаемых препаратов, приводит к уменьшению приверженности пациентов к лечению – комплайенса [5]. В связи с этим в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркнута необходимость назначения как можно меньшего количества гипотензивных препаратов для ежедневного приема. Это особенно важно у пациентов, принимающих другие препараты по поводу сопутствующих заболеваний [6].

Современным способом преодоления этой проблемы является использование фиксированных комбинаций (ФК) гипотензивных препаратов, когда в одной таблетке содержатся препараты двух разных групп. Прием одной таблетки в сутки не только улучшает приверженность к лечению, но и оказывает благоприятный эффект на течение заболевания [1, 7]. В метаанализе 15 исследований ($n = 32\,331$) были продемонстрированы значительные преимущества ФК в отношении как комплайенса, так и контроля АД и частоты побочных эффектов [8]. Кроме того, при сравнении трех когортных и двух интервенционных исследований ($n = 17\,999$) было выявлено значительное улучшение комплайенса на фоне приема ФК. Назначение ФК привело к увеличению частоты достижения целевых уровней АД на 30% и снижению количества побочных эффектов на 20% [8].

Согласно отечественным и последним европейским рекомендациям, рациональные комбинации должны вклю-

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Александр Всеволодович Мелехов – канд. мед. наук, доцент.

Екатерина Евгеньевна Рязанцева – ординатор кафедры.

чать препараты с взаимодополняющим механизмом действия, сходными показателями фармакокинетики и фармакодинамики, а эффект их совместного назначения должен превосходить эффект от монотерапии [6]. Также следует учитывать наличие хронических заболеваний.

Ниже рассмотрена комбинация наиболее широко используемых внутри своих классов препаратов – высокоселективного β_1 -адреноблокатора (БАБ) бисопролола и антагониста кальция (АК) длительного действия амлодипина. Выбранная комбинация не только отвечает критериям рациональности, но и не оказывает отрицательного влияния на течение сопутствующих заболеваний.

Амлодипин – наиболее распространенный АК дигидропиридинового ряда. Во многих клинических исследованиях он показал себя как высокоэффективный гипотензивный препарат с минимальным количеством побочных эффектов. В масштабном исследовании ALLHAT (The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) с участием более 40 тыс. пожилых пациентов с АГ была продемонстрирована большая эффективность амлодипина в отношении снижения АД, чем лизиноприла, на протяжении всего срока наблюдения [9]. А в исследовании ASCOT-BPLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) было показано, что амлодипин достоверно снижает частоту развития инсульта, проявлений ишемической болезни сердца, а также сердечно-сосудистую смертность [10].

Бисопролол – БАБ с наиболее высокой селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов – является эффективным антигипертензивным средством, особенно у пациентов молодого и среднего возраста [11]. Бисопролол, как наиболее кардиоселективный из всех БАБ, хорошо переносится и отличается низкой частотой побочных эффектов, таких как бронхоспазм, метаболические расстройства, нарушение сна и эректильная дисфункция (которые связаны с блокадой β_2 -адренорецепторов и проявляются при использовании менее селективных БАБ).

Артериальная гипертензия является наиболее частым состоянием, ассоциированным с развитием фибрилляции предсердий (ФП), как в Европе, так и в США [6]. Даже высокое нормальное АД увеличивает риск развития ФП у пациента. При этом в некоторых случаях адекватная гипотензивная терапия может приводить к урежению или полному исчезновению пароксизмов ФП. В том случае, если у пациента с АГ выявлена ФП, назначенная терапия помимо антигипертензивных средств должна включать также антикоагулянтные препараты и БАБ [6].

В 2011 г. было проведено проспективное исследование, в котором изучалась эффективность высокоселективного БАБ бисопролола в сравнении с неселективным карведилолом для профилактики развития ФП у пациентов после аортокоронарного шунтирования (АКШ) со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ) [12]. Были проанали-

зированы данные 320 больных (231 мужчина, 89 женщин, средний возраст 66 ± 10 лет) с фракцией изгнания менее 40%, которым было выполнено АКШ. Пациенты были рандомизированы в группы бисопролола ($n = 160$) и карведилола ($n = 160$) в течение 4–5 дней после проведения операции. Бисопролол назначался начиная с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки, а карведилол – 3,125 мг 2 раза в сутки. В ходе дальнейшего наблюдения было выявлено 23 случая (14,6%) ФП в группе бисопролола и 37 (23%) – в группе карведилола (относительный риск 0,6, доверительный интервал 0,4–0,9, $p = 0,032$). Выявленные пароксизмы в 26% случаев протекали бессимптомно. Через 4 нед терапии в группе бисопролола наблюдалось значительно большее, чем в группе карведилола, уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как при синусовом ритме, так и при ФП ($-15,6 \pm 3$ и $-9,4 \pm 3$ в 1 мин соответственно, $p = 0,021$). При этом достоверных различий в уровне систолического и диастолического АД (САД и ДАД) выявлено не было. Таким образом, было показано, что эффективность бисопролола в отношении предотвращения развития ФП у пациентов после АКШ со сниженной функцией ЛЖ выше, чем у карведилола [12].

Эффективность бисопролола при ФП была также доказана в японском исследовании 2010 г., в котором его действие сравнивали с эффектом карведилола у пациентов с ФП и хронической сердечной недостаточностью (карведилол – $n = 40$; бисопролол – $n = 43$) [13]. Бисопролол обладал преимуществом в отношении удержания синусового ритма: в этой группе успешная кардиоверсия была проведена в 48% случаев в сравнении с 16% в группе карведилола ($p = 0,03$). Кроме того, были выявлены значимые различия по ЧСС и уровню натрийуретического пептида, которые были ниже в группе бисопролола [13].

Преимущество бисопролола для контроля ритма после кардиоверсии при ФП было показано еще в 2001 г. в сравнительном исследовании терапии бисопрололом и соталолом у этой категории больных. При одинаковой эффективности препаратов переносимость бисопролола оказалась значительно выше, чем соталола. Последний обладает проаритмическим эффектом, в связи с чем у 2 пациентов (3,1%) группы соталола была зафиксирована тахикардия по типу *torsades de pointes*, в обоих случаях в течение 12 ч после приема первой дозы препарата. В группе бисопролола нарушений ритма зарегистрировано не было [14].

Одновременное применение АК и БАБ приводит к достижению гипотензивного эффекта при помощи различных механизмов: амлодипин вызывает вазодилатацию, а бисопролол уменьшает концентрацию ренина в плазме, угнетает активность симпатoadреналовой системы, воздействует на барорецепторы каротидного синуса и снижает сердечный выброс. При этом благодаря отрицательному хронотропному действию бисопролола устраняется возможность развития рефлекторной тахикардии в ответ на расширение периферических сосудов под действием амлодипина, а значит,

предотвращается один из побочных эффектов. В противоположность этому, расширение сосудов под действием амлодипина препятствует возникновению периферического вазоспазма, развитие которого потенциально возможно при применении даже высокоселективных БАБ за счет воздействия на β_2 -адренорецепторы сосудистой стенки.

Важно отметить сходство фармакокинетического профиля рассматриваемых препаратов: оба оказывают пролонгированное действие (период полувыведения как для амлодипина, так и для бисопролола составляет в среднем 10–12 ч), что позволяет назначать их 1 раз в сутки.

Комбинация амлодипина и бисопролола обладает также некоторыми дополнительными преимуществами, например улучшает течение стабильной стенокардии [15]. Кроме того, существует предположение, что оба препарата могут оказывать положительное влияние на миокард на клеточном уровне. Цитопротективный эффект комбинации бисопролола и амлодипина был, в частности, выявлен в экспериментальном исследовании на крысах [16]. Животным с АГ назначали 10 мг/кг/сут амлодипина и 25 мг/кг/сут бисопролола на срок в 3 мес. Затем исследовали фрагменты миокарда под электронным микроскопом. На фоне приема амлодипина наблюдалось компенсаторное слияние митохондрий для лучшего сохранения их ультраструктур. Кроме того, отмечалось увеличение количества капилляров в ткани. На фоне приема бисопролола выявлено снижение повышенной сократимости миофибрилл, а также улучшение состояния клеток эндотелия. Совместное назначение обоих препаратов приводило к лучшему восстановлению миофибрилл. Выявленный цитопротективный эффект обоих препаратов может служить дополнительным их преимуществом при выборе гипотензивной терапии для пациентов с имеющимся поражением сердца.

Кроме того, было установлено, что индекс аугментации (интегральный показатель, характеризующий сосудистый тонус и выраженность эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического поражения) имеет тенденцию к повышению на фоне терапии бисопрололом и к снижению при приеме амлодипина. Это служит дополнительным фактором, свидетельствующим в пользу применения комбинации этих препаратов [17].

В рандомизированном двойном слепом исследовании GENRES (GENetics of drug RESponsiveness in essential hypertension) оценивалась эффективность монотерапии АГ амлодипином 5 мг, бисопрололом 5 мг, гидрохлоротиазидом 25 мг и лозартаном 50 мг/сут в течение 4 нед [18]. Среднее снижение АД (САД/ДАД) при суточном мониторинге составило 11/8 мм рт. ст. в группе бисопролола, 9/6 мм рт. ст. в группе лозартана, 7/5 мм рт. ст. в группе амлодипина и 5/2 мм рт. ст. в группе гидрохлоротиазида.

Всё вышеизложенное послужило предпосылкой к созданию ФК указанных двух препаратов с целью объединения двух высокоэффективных гипотензивных препаратов,

обладающих схожими фармакокинетическими характеристиками, и уменьшения “нагрузки таблетками” у пациентов с АГ и сопутствующей патологией.

Эффективность ФК бисопролола и амлодипина в низких дозах (5 и 5 мг) исследовали у 749 пациентов среднего возраста (медиана 54 года) с АГ (среднее АД 172/104 мм рт. ст.) в течение 4 нед [19]. Было отмечено непрерывное снижение АД на протяжении всего периода лечения, при этом у 82,5% пациентов через 4 нед был достигнут целевой уровень АД. Также на протяжении 4 нед терапии наблюдалось непрерывное снижение ЧСС (на 6,0% через 1 нед, на 9,0% через 2 нед и на 10,4% через 4 нед), что обеспечивало дополнительную кардиопротекцию. Переносимость исследуемой ФК была расценена как хорошая/отличная у 90% пациентов.

В другом исследовании оценивали эффективность и безопасность ФК бисопролола 2,5 мг и амлодипина 5 мг у 106 пациентов с умеренной АГ на протяжении 8 нед [20]. Среднее САД достоверно снизилось со $163,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. в начале до $130,6 \pm 8,5$ мм рт. ст. в конце исследования (20,5%, $p < 0,001$). Аналогично, среднее ДАД снизилось на 21,24% от исходного уровня к концу 8-й недели лечения (со $101,9 \pm 4,3$ до $80,3 \pm 4,89$ мм рт. ст.). Средняя ЧСС снизилась с $87,3 \pm 11,0$ в 1 мин на исходном этапе до $68,4 \pm 8,1$ в 1 мин через 8 нед (т.е. на 21,6%). Все отмечавшиеся нежелательные явления были легкими и не потребовали госпитализации или отмены терапии.

При сравнении эффективности ФК амлодипин + бисопролол и каждого из компонентов этого сочетания в качестве монотерапии у 60 пациентов с АГ II степени было установлено, что ФК достоверно приводит к более выраженному снижению АД, чем каждый препарат по отдельности [21].

Таким образом, было доказано преимущество совместного приема амлодипина и бисопролола, особенно в виде ФК.

Рассмотрим клинические примеры пациентов с АГ и различной коморбидностью, демонстрирующие преимущества назначения ФК бисопролола и амлодипина (Конкор АМ) у разных категорий больных.

Больная Х., 50 лет, работает бухгалтером, в течение последних 2 лет отмечала эпизоды повышения АД до 150/90 мм рт. ст. Регулярно АД не контролировала, за медицинской помощью не обращалась. Около полугода назад начали возникать эпизоды жара, повышенного потоотделения, сопровождающиеся давящей головной болью, которую пациентка снимала обезболивающими средствами. Однако подобные приступы возникали всё чаще, в связи с чем больная обратилась к терапевту в поликлинику. При офисном измерении АД 160/95 мм рт. ст. Пациентке было амбулаторно проведено суточное мониторирование АД (СМАД): максимальное АД днем составило 178/107 мм рт. ст., ночью – 154/100 мм рт. ст., среднее АД – 148/92 и 134/85 мм рт. ст. соответственно. Кроме

того, в ходе обследования у пациентки было выявлено повышение концентрации глюкозы в крови натощак до 6,5 ммоль/л, а также 112 мг/л альбумина в моче.

С целью гипотензивной терапии, учитывая молодой возраст и активный образ жизни больной, а также имеющееся поражение почек и нарушение углеводного обмена, была назначена ФК ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и индапамида 2,5 мг 1 раз в сутки. Несмотря на высокую приверженность к лечению, через 3 нед терапии среднее АД снизилось, но всё еще было выше целевых значений. Кроме того, сохранялись эпизоды повышения АД до 170/110 мм рт. ст. В связи с этим было принято решение добавить к получаемой терапии амлодипин в дозе 5 мг вечером.

Уже через несколько дней после начала приема амлодипина больная начала отмечать учащенное сердцебиение, особенно в ночные часы. В связи с этими жалобами была выполнена электрокардиография (ЭКГ) – ЧСС в покое 98 в 1 мин. Однако АД при самостоятельном измерении снизилось до 150/90 мм рт. ст.

В данной ситуации лечащий врач оказался перед проблемой: добавление амлодипина, с одной стороны, позволило достичь целевого уровня АД, но с другой – привело к развитию побочного эффекта, негативно сказывающегося на самочувствии и повседневной активности пациентки.

Было принято решение продолжить прием амлодипина, но уже в составе ФК амлодипин + бисопролол. В результате через 2 нед после начала терапии пациентка отметила, что эпизоды учащенного сердцебиения прекратились. Результаты амбулаторного СМАД подтвердили, что у больной удалось достичь целевого уровня АД, эпизодов резкого повышения АД более не отмечалось.

Таким образом, путем назначения двух ФК врачу удалось подобрать пациентке адекватную гипотензивную терапию. При этом число таблеток в сутки осталось небольшим (2 таблетки в день), что не нарушало привычный образ жизни и повысило комплайнс, а кроме того, совместное применение АК и БАБ позволило избавить больную от неприятных побочных эффектов.

Больной И., 86 лет, большую часть жизнь провел в деревне. На протяжении приблизительно 40 лет отмечает повышение АД, которое регистрировалось на профилактических осмотрах и врачом поликлиники. Однако, со слов больного, высокое АД он не ощущал, к врачам не обращался, гипотензивных препаратов не принимал, АД не контролировал. Острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, других хронических заболеваний не было.

Около полугода назад был перевезен родственниками в город для проживания в семье. Ими было отмечено, что у больного при минимальной физической нагрузке возникает одышка. В связи с беспокойством родственников пациент был направлен на госпитализацию в стационар.

При поступлении АД 195/80 мм рт. ст. На ЭКГ – резкое отклонение электрической оси сердца влево в сочетании с признаками выраженной гипертрофии ЛЖ. При эхокардиографии выявлена значительная гипертрофия ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки 1,5 см, толщина задней стенки 1,4 см), при доплеровском цветовом картировании зарегистрировано замедление расслабления ЛЖ (отношение потоков Е/А < 1), фракция изгнания 54%. Рубцовых изменений миокарда не отмечалось. Биохимический анализ крови: креатинин 128 мкмоль/л (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) 49,21 мл/мин/1,73 м²), мочевиная кислота 640 ммоль/л. При детальном расспросе было установлено, что пациента периодически беспокоят боли в суставах, преимущественно правой стопы, сопряженные с употреблением в пищу продуктов, богатых белком.

Подбор гипотензивной терапии был начат с назначения ИАПФ – эналаприла 5 мг 2 раза в сутки с последующим титрованием дозы под контролем АД. От применения тиазидных диуретиков пришлось отказаться в связи с наличием у пациента выраженной гиперурикемии и клинических симптомов подагры в анамнезе. На фоне терапии АД несколько снизилось – до 150–160/80 мм рт. ст., однако при контрольном биохимическом анализе крови было зарегистрировано повышение уровня креатинина до 195 мкмоль/л (СКФ по формуле MDRD 30,22 мл/мин/1,73 м²), а также калия до 6,4 ммоль/л. В связи с ухудшением почечной функции было принято решение отменить эналаприл.

В данном случае перед нами пожилой пациент с изолированной систолической АГ (ИСАГ), сопровождающейся гипертрофией миокарда ЛЖ и его диастолической дисфункцией, а также гипертонической нефропатией. Из-за развития гиперкалиемии и повышения уровня азотистых шлаков применение препаратов группы ИАПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациента нецелесообразно. В то же время препаратами выбора при ИСАГ являются АК, в частности амлодипин. Однако длительность и выраженность АГ позволяли предположить, что монотерапия у больного будет неэффективна.

Было принято решение назначить пациенту ФК амлодипин + бисопролол в дозе 10 + 5 мг. Уже через 2 нед терапии пациент отметил значительное уменьшение одышки при физической нагрузке, АД нормализовалось в пределах целевых значений.

Уменьшение одышки у этого пациента может быть следствием благоприятного воздействия бисопролола на имеющуюся диастолическую дисфункцию ЛЖ. В настоящее время существуют противоречивые мнения по поводу влияния БАБ на расслабление миокарда ЛЖ. К сожалению, крупных исследований, посвященных этому вопросу, не проводилось. Однако в 2008 г. были получены благоприятные результаты на животной модели [22]. У лабораторных крыс была искусственно сформирована диастолическая дис-

функция, а затем одна группа ($n = 18$) получила бисопролол в дозе 12,5 мг/кг/сут, а другая ($n = 18$) – в дозе 250 мг/кг/сут. Выживаемость оказалась выше в группе высокой дозы бисопролола. Кроме того, в этой же группе отмечалось замедление ремоделирования миокарда ЛЖ и снижение уровня провоспалительных цитокинов в крови. Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что назначение БАБ бисопролола, особенно в высокой дозе, способствует уменьшению смертности при диастолической сердечной недостаточности, главным образом за счет регуляции воспалительного процесса и уменьшения оксидантного стресса.

Больной Н., 75 лет. В течение длительного времени страдает гипертонической болезнью, АД повышалось более 210/85 мм рт. ст. В качестве гипотензивной терапии принимал амлодипин 5 мг 2 раза в сутки, на фоне терапии АД сохранялось на уровне 140–160/80 мм рт. ст.

Также приблизительно 5 лет назад у пациента впервые возник пароксизм ФП, который купировался после введения новокаинамида врачом скорой медицинской помощи. В дальнейшем пароксизмы возникали 1–2 раза в полгода, однако со временем частота их увеличилась, в связи с чем пациент был госпитализирован в стационар. После выписки ему был назначен амиодарон 200 мг 1 раз в сутки с целью контроля синусового ритма.

Несмотря на прием амиодарона, пароксизмы ФП продолжали развиваться 1–2 раза в неделю, пациент купировал их самостоятельно хинидином в дозе 400 мг/сут. В связи с этим обратился к кардиологу по месту жительства. При выполнении ЭКГ в покое ЧСС составила 98 в 1 мин.

Учитывая ИСАГ и пароксизмальную форму ФП, кардиолог принял решение назначить пациенту ФК бисопролол + амлодипин (5 + 10 мг). Через 1 мес терапии пароксизмы ФП прекратились, АД поддерживается на целевом уровне.

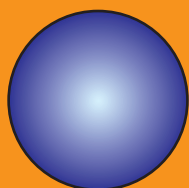
В данной ситуации основной проблемой было подобрать адекватную гипотензивную терапию и в то же время предотвратить пароксизмы ФП. Несмотря на то что амлодипин – препарат выбора при ИСАГ и позволяет достаточно

эффективно контролировать АГ, возникающая на фоне его приема рефлекторная тахикардия приводит к учащению пароксизмов ФП. В этой ситуации бисопролол не только усиливает гипотензивный эффект и препятствует развитию рефлекторной тахикардии, но и выступает в качестве эффективного средства контроля синусового ритма при ФП.

Таким образом, в настоящее время арсенал средств для лечения АГ у пациентов с высокой коморбидностью был пополнен высокоэффективной и хорошо переносимой ФК амлодипина и бисопролола (Конкор АМ). Разнообразие дозировок препарата существенно облегчает врачу задачу подбора адекватной гипотензивной терапии.

Список литературы

1. Burnier M. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2009. V. 63. № 5. P. 790.
2. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). М., 2010.
3. Marshall T. // J. Hum. Hypertens. 2005. V. 19. № 4. P. 317.
4. Gradman A.H. et al. // J. Am. Soc. Hypertens. 2010. V. 4. № 1. P. 42.
5. Rudd P. // Am. Heart J. 1995. V. 130. P. 572.
6. Mancia G. et al.; Task Force Members // J. Hypertens. 2013. V. 31. № 7. P. 1281.
7. Eisen S.A. et al. // Arch. Intern. Med. 1990. V. 150. № 9. P. 1881.
8. Gupta A.K. et al. // Hypertension. 2010. V. 55. № 2. P. 399.
9. 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.
10. Dahlöf B. et al.; ASCOT Investigators // Lancet. 2005. V. 366. № 9489. P. 895.
11. Sever P.S., Messerli F.H. // Eur. Heart J. 2011. V. 32. № 20. P. 2499.
12. Marazzi G. et al. // Am. J. Cardiol. 2011. V. 107. № 2. P. 215.
13. Konishi M. et al. // Circ. J. 2010. V. 74. № 6. P. 1127.
14. Plewan A. et al. // Eur. Heart J. 2001. V. 22. № 16. P. 1504.
15. Ferguson J.D. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2000. V. 54. № 6. P. 360.
16. Puzyrenko A.M. et al. // Fiziol. Zh. 2013. V. 59. № 3. P. 39.
17. Deary A.J. et al. // Clin. Sci. (Lond.). 2002. V. 103. № 5. P. 493.
18. Hiltunen T.P. et al. // Am. J. Hypertens. 2007. V. 20. № 3. P. 311.
19. Rana R., Patil A. // Indian Pract. 2008. V. 61. P. 225.
20. Mehta S. et al. // Indian Pract. 2005. V. 58. P. 751.
21. Shirure P.A. et al. // Int. J. Med. Res. Health Sci. 2012. V. 1. № 1. P. 13.
22. Nishio M. et al. // Eur. J. Heart Fail. 2008. V. 10. № 5. P. 446. ●



АТМОСФЕРА
atm-press.ru

На сайте atm-press.ru вы сможете ПРИОБРЕСТИ все наши книги и журналы по издательским ценам без магазинных наценок.

Также на сайте atm-press.ru В БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ вы найдете архив журналов “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Нервные болезни”, “Нервы”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и аллергия”, “Лечебное дело”, переводы на русский язык руководств и брошюр.