

Оценка эффективности, безопасности комбинированного применения периндоприла и индапамида в низких дозах у больных артериальной гипертонией в сочетании с метаболическим синдромом

О.Н. Андреева¹, И.М. Корочкин¹, Н.П. Речнова², В.Ю. Пивоваров¹

¹Российский государственный медицинский университет; ²Клиническая больница № 13. Москва, Россия

Efficacy, safety of combined perindopril and indapamide low-dose therapy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

O.N. Andreeva¹, I.M. Korochkin¹, N.P. Rechnova², V.Yu. Pibovarov¹

¹Russian State Medical University; ²Clinical Hospital No. 13. Moscow, Russia

Цель. Изучить клинические, гемодинамические и метаболические эффекты 12-недельного применения препарата «Нолипрел®» (комбинация периндоприла 2 мг с индапамидом 0,625 мг) у больных артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 25 больных АГ в сочетании с МС. Исходно и через 12 недель терапии Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте проводили суточное мониторирование артериального давления, оценивали показатели метаболизма и системы гемостаза.

Результаты. Терапия Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте в течение 12 недель привела к снижению АД в течение суток, индекса нагрузки давлением в дневное и ночное время, и нормализации двухфазного профиля АД. После лечения Нолипрелом® и Нолипрелом®-форте не были выявлены достоверные изменения в содержании липидов, глюкозы, инсулина в плазме крови. Повышенные показатели агрегации тромбоцитов достоверно улучшились на фоне терапии.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали хороший антигипертензивный эффект препаратов в течение суток, метаболическую нейтральность.

Ключевые слова: метаболический синдром, низкодозовая комбинированная терапия, артериальная гипертония, агрегация тромбоцитов, метаболическая нейтральность.

Aim. To study clinical, hemodynamic, and metabolic effects of 12-week therapy with Noliprel® (perindopril 2 mg plus indapamide 0.625 mg) in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. Twenty-five patients with AH and MS were enrolled in the study. At baseline, as well as after 12 weeks of Noliprel® and Noliprel Forte® therapy, 24-hour blood pressure monitoring (BPM), metabolic and hemostatic parameters' assessments were performed.

Results. Twelve-week therapy with Noliprel® and Noliprel Forte® resulted in decrease of circadian BP, day- and night-time pressure load indices, and BP bi-phase profile normalization. Treatment with Noliprel® and Noliprel Forte® did not significantly influence plasma levels of lipids, glucose, or insulin. Initially increased platelet aggregation substantially improved during the treatment.

Conclusion. The results obtained demonstrate good antihypertensive effects during the whole day, and metabolic neutrality for both medications.

Key words: Metabolic syndrome, combined low-dose therapy, arterial hypertension, platelet aggregation, metabolic neutrality.

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из наиболее распространенных форм патологии сердечно-сосудистой системы. Частота АГ среди населения планеты составляет ~ 25%. По данным эпидемиологических исследований в России, проведенных за последние 20 лет, АГ выявлена у 39,2% мужчин и у 41,1% женщин. АГ относится к наиболее значимым факторам риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний: 35-45% случаев заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии непосредственно связаны с АГ. Результаты клинических исследований последних лет продемонстрировали, что АГ в сочетании с метаболическими нарушениями ускоряет развитие атеросклероза мозговых сосудов и коронарных артерий, нефро-, ретинопатии и распространенной микроангиопатии, создавая тем самым повышенный риск осложнений, инвалидности и преждевременной смерти [1].

В 1988г Reaven GM описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), низкое содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и АГ, которому дал название «синдром X», впервые высказав предположение, что в основе всех этих изменений лежит инсулинорезистентность (ИР) с компенсаторной ГИ [2]. В 1989г Kaplan N дополнительно выделил абдоминальное ожирение (АО) как важнейший этиологический фактор формирования ИР и, объединив его с АГ, сахарным диабетом (СД) и гипертриглицеридемией (ГТГ), ввел понятие «смертельный квартет» [3]. В настоящее время для обозначения названной патологии чаще используется понятие «метаболический синдром» (МС), предложенный Henefeld M и Leonhardt W в 1980г [4]. Распространенность этого симптомокомплекса приобретает характер эпидемии, и в некоторых странах, в т.ч. России, наблюдается у 25-35% взрослого населения.

Проблема фармакотерапии АГ у больных с МС особенно актуальна, т.к. антигипертензивные препараты, которые при длительном применении воздействуют на метаболические показатели, могут повлиять на эффективность профилактики возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Впервые о значимости метаболических эффектов антигипертензивных препаратов стали говорить после известного мета-анализа,

посвященного изучению эффективности - адреноблокаторов и диуретиков в плане предупреждения ССО [5]. Установлено, что указанные препараты эффективно снижают частоту мозговых инсультов (МИ) и в меньшей степени (на 14-16% ниже, чем в группе плацебо), ишемической болезни сердца (ИБС). Учитывая, что последнее осложнение АГ является основным, эффективность такой терапии АГ в целом была признана недостаточной. Среди основных причин этого явления рассматривались отрицательные метаболические эффекты β -адреноблокаторов и диуретиков, которые могли нивелировать положительный эффект снижения артериального давления (АД) [6]. К отрицательным эффектам β -адреноблокаторов и диуретиков относят усугубление ИР, ухудшение липидного профиля, НТГ. С тех пор к требованиям, которые предъявляются к антигипертензивным препаратам, добавилась метаболическая нейтральность, что подразумевает степень воздействия препарата на уровень липидов и глюкозы в плазме крови и ИР. В последние годы распространилось мнение о том, что современный антигипертензивный препарат должен не только адекватно снижать АД, но и по возможности корректировать дисфункцию эндотелия, которая рассматривается в качестве ранней фазы развития атеротромбоза [7,8]. Этот факт необходимо учитывать при выборе препарата, снижающего АД, у больных с МС, т.к. ГИ, ГТГ и гипергликемия повреждают эндотелий сосудистой стенки, способствуя тем самым адгезии и агрегации тромбоцитов (АТр) и отложению фибрина.

Основными патогенетическими механизмами формирования АГ при МС являются:

- стимуляция симпатoadреналовой системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов с повышением содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} , уменьшением K^+ (увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям);
- повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволемии);
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение

артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Исходя из всех выше изложенных аспектов патогенеза формирования АГ при МС идеальный антигипертензивный препарат должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, одновременно воздействовать на все патогенетические звенья АГ и обладать целым рядом протективных эффектов — кардио-, нефро-, вазопротекция, с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз.

Современная концепция патогенеза АГ привлекла пристальное внимание к комбинированной терапии с использованием в первую очередь фиксированных низкодозовых комбинаций антигипертензивных средств. Комбинация низких доз двух препаратов из различных классов позволяет получить более выраженный антигипертензивный эффект, при снижении вероятности развития дозозависимых побочных реакций.

Преимущества комбинированной терапии обеспечиваются не только за счет различных механизмов действия компонентов, но и блокады систем контррегуляции, которые могут снижать антигипертензивный эффект каждого из компонентов. Одной из распространенных во всем мире, достаточно типичных и эффективных комбинаций считается комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретика, обеспечивающая воздействие на два патофизиологических механизма АГ: реабсорбция Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона и состояние РААС. Диуретики способствуют уменьшению объема циркулирующей крови посредством усиления натрийуреза, в то время как ИАПФ предупреждают образование ангиотензина II и уменьшают резистентность периферических сосудов и крупных артерий, в т.ч. в органах-мишенях — сердце и почках. Комбинация ИАПФ и диуретика демонстрирует комPLEMENTARность механизмов действия обоих препаратов и является обоснованной. Эффективность комбинированной терапии обеспечивается синергизмом действия препаратов: ИАПФ индуцирует значительное большее снижение АД тогда, когда происходит активация РААС, которая наблюдается при сопутствующем

назначении диуретика. ИАПФ потенцируют натрийурез, индуцированный диуретиками, и помогают преодолеть реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика [9].

В настоящее время необходимость применения низкодозовой комбинированной терапии у большинства пациентов с АГ является общепризнанной и рекомендуется международными руководствами (ОНК-VI и ВОЗ/МОАГ) в качестве начального этапа лечения больных АГ [10-11].

В рамках нового подхода к лечению больных АГ [10] было предпринято изучение клинических, гемодинамических и метаболических эффектов 12-недельного применения препарата Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) у больных АГ и с наличием МС.

Нолипрел® (периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг) — первый и единственный в России низкодозовый, комбинированный, антигипертензивный препарат в фиксированной форме. Его принципиальным отличием является использование компонентов в дозах, существенно меньших, по сравнению с применяемыми в режиме монотерапии. В литературе представлены результаты, убедительно свидетельствующие об эффективности применения Нолипрела® для лечения больных АГ [12-16]. В то же время отсутствуют данные о применении Нолипрела® у больных АГ, у которых имеет место МС. Выяснению этого вопроса и посвящено исследование.

Материал и методы

В исследование были включены 25 больных, 13 мужчин и 12 женщин, в возрасте 30-65 лет (средний возраст $53, \pm 8,9$) с нелеченной или неэффективно леченной АГ I-II степеней по классификации ВОЗ. В исследование не включали больных с симптоматической АГ, клапанными пороками сердца, аутоиммунными и эндокринными заболеваниями, кроме СД 2 типа, бронхиальной астмой, тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, недостаточностью кровообращения (НК), стабильной или нестабильной стенокардией, а также инфарктом миокарда (ИМ).

В ходе исследования проводили антропометрическое обследование, выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ). Антропометрическое обследование предусматривало измерение роста (Р, м), массы тела (М, кг), окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см), а также определение индекса массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). При ИМТ $25,0-29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ отмечали избыточную МТ, при ИМТ $>30 \text{ кг}/\text{м}^2$ — ожирение. АО устанавливали в тех случаях, когда отношение $\text{ОТ}/\text{ОБ} >0,9$. Для СМАД использовали амбулаторную систему мониторинга АД BR-102 фирмы "Schiller AG". Регистрировали АД в дневное время суток

(6-22 ч) каждые 15 мин, ночью (22-6 ч) каждые 30 мин. Оценивали следующие показатели СМАД: средние значения АД, пульсовое АД (ПАД), вариабельность (Вар) АД — стандартное отклонение от средней величины, «нагрузку АД», и суточный индекс (СИ). Средние значения АД вычисляли автоматически как среднеарифметические показатели среднего систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) за 24 часа, а также за дневной и ночной периоды контроля. «Нагрузку давлением» оценивали по индексу времени (ИВ) — проценту измерений, в которых АД превышало норму отдельно для каждого времени суток: 140/90 мм рт.ст. в активный период и 120/80 мм рт.ст. — в пассивный, и «индексу площади», который определяли по площади фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и прямой нормального АД. В зависимости от величины СИ выделяли следующие группы больных: “dipper” — 10-20%, “non-dipper” — <10%, “over-dipper” — >22%, “night-peaker” — отрицательное значение СИ. Верхними границами нормы Вар дневного и ночного САД считали 15,7 и 15,5 мм рт.ст. соответственно, ДАД — 13,1 и 12,7 мм рт.ст. соответственно. ПАД определяли как разницу между САД и ДАД. Показатели > 53 мм рт.ст., рассценивали как неблагоприятные.

В сыворотке крови, полученной из локтевой вены, утром после 12-часового голодания, определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛВП) ферментативным методом с использованием наборов фирмы “Roche/Hitachi”. Содержание инсулина определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы “DSL” (США). Состояние ГИ отмечали в случаях повышения уровня инсулина натощак > 12,5 мкЕД/мл. Состояние ИР оценивали по индексу чувствительности к инсулину

(индекс Саго F) [17], который равен отношению глюкозы крови/инсулин крови (в норме он > 0,33). Уровень глюкозы в капиллярной крови определяли глюкооксидазным методом с использованием наборов реактивов «Глюкоза-АГАТ» (Москва). Для оценки АТр использовали количественный метод с применением агрегометров типа «Биола». В качестве индуктора АТр использовали аденозиндифосфат (АДФ) и ристоцитин фирмы «НПО Ренам». В исследовании для диагностики МС были использованы рабочие критерии экспертов Национального института здоровья США, опубликованные в 2001г [18]. Выделены следующие основные компоненты МС:

- АО — окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см,
- ТГ > 1,69 ммоль/л,
- ХС ЛВП: мужчины < 1,29 ммоль/л, женщины < 1,04 ммоль/л,
- АД > 130/85 мм рт.ст.,
- глюкоза крови натощак > 6,1 ммоль/л.

Диагноз МС устанавливали при наличии 3 или более указанных признаков. Полученные данные обрабатывали статистически с использованием параметрического метода сравнения попарно сопряженных величин и непараметрического критерия (χ^2).

Больным, получавшим ранее антигипертензивную терапию, за 2 недели до включения в исследование отменяли все антигипертензивные препараты. Всем больным, включенным в исследование, назначали Нолипрел® по одной таблетке утром до еды. Все исследования проводились до начала лечения, через 3-4 недели и через 12 недель после начала приема Нолипрела®.

Таблица 1

Результаты суточного контроля АД до и на фоне терапии Нолипрелом®

Показатели	Исходные	1 мес. после курса	3 мес. после курса
Средние			
САД (мм рт.ст.)	165,8± 3,4	145,6±1,8	136,5±1,76*
ДАД (мм рт.ст.)	103,2±1,47	92,8±1,6	87,2±1,16*
Дневные			
САД (мм рт.ст.)	162,4±1,6	146,2±3,4	135,5±1,8*
ДАД (мм рт.ст.)	89,4±2,8	82,6±2,8	80,7±1,6
ПАД (мм рт.ст.)	70,0±1,4	63,0±1,8	58,2±2,1*
Вар САД (%)	17,9±1,7	16,1±1,4	12,5±1,1
Вар ДАД (%)	12,5±1,5	11,25±1,1	7,5±0,67*
ИВ САД (%)	47,8±1,4	43,0±0,9	31,6±0,3*
ИВ ДАД (%)	46,7±1,7	39,0±2,2	29,3±1,2*
Ночные			
САД (мм рт.ст.)	142,6±2,1	138,3±2,9	129,4±0,7*
ДАД (мм рт.ст.)	95,5±1,9	85,9±1,7	78,1±2,3*
ПАД (мм рт.ст.)	48,2±3,1	48,0±1,2	47,2±1,7
Вар САД (%)	11,9±1,3	11,1±0,8	10,8±1,3
Вар ДАД (%)	8,8±1,2	7,9±1,0	7,3±0,7
ИВ САД (%)	58,8±2,1	42,9±1,6	30,1±1,3**
ИВ ДАД (%)	65,3±1,9	58,8±2,3	29,1±1,3**

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ (по сравнению с исходными величинами).

Результаты

Все включенные в исследование больные закончили его, каких-либо побочных эффектов проводимой терапии не наблюдалось.

Исходно в группе включенных в исследование больных АД составило в среднем 165,8/103,2 мм рт.ст. (таблица 1). Отсутствие выраженного двухфазного ритма наблюдали у 14 пациентов (56%). Необходимо отметить, у этих больных «нагрузка давлением» зафиксирована преимущественно в ночное время и была более длительной ДАД. Через один месяц САД снизилось на 12,2%, через 3 месяца – на 17,6% (во всех случаях $p < 0,01$). ДАД в те же сроки снизилось на 10,0% и 13,7% соответственно (во всех случаях $p < 0,01$). Целевые уровни АД были достигнуты у 18 (72%) пациентов на 4–6 неделе терапии. У 5 (20%) больных Нолипрел® не оказал выраженного антигипертензивного эффекта при приеме препарата в течение месяца, что заставило назначить больным Нолипрел®-форте (4 мг периндоприла + 1,25 мг индапамида), который привел к снижению АД уже в течение недели. Таким образом, к концу 12 недели был достигнут хороший антигипертензивный эффект у всех пациентов. В результате лечения достоверно улучшились показатели суточного ритма АД – число пациентов с отсутствием двухфазного ритма уменьшилось до 6. Снизилась степень нагрузки давлением и нормализовалась Вар САД в дневные часы. ПАД через 12 недель снизилось до нормальных величин. Частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне лечения достоверно не изменилась. Нарушения сердечного ритма синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости, автоматизма, изменения комплекса

QRS, сегмента ST и зубца Т отсутствовали.

После лечения Нолипрелом® не было отмечено достоверных изменений в содержании липидов, глюкозы, инсулина в плазме крови, что свидетельствует о метаболической нейтральности этого препарата в отношении указанных показателей (таблица 2). До лечения концентрации липидов в плазме крови составили: ОХС – $6,04 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС ЛВП – $1,59 \pm 0,07$ ммоль/л, ТГ – $2,02 \pm 0,28$ ммоль/л, после лечения – $6,1 \pm 0,16$, $1,51 \pm 0,08$, $1,8 \pm 0,19$ соответственно. Уровень глюкозы в крови до лечения – $6,37 \pm 0,38$ ммоль/л, после – $5,69 \pm 0,41$; инсулина до лечения – $26,9 \pm 3,33$, после лечения – $21,3 \pm 3,8$. При исследовании системы гемостаза у больных МС обращает на себя внимание рост показателей АТр, которые достоверно улучшились на фоне терапии Нолипрелом®: до лечения АТр с АДФ – $62,3 \pm 3,4$, после – $56,8 \pm 2,2$ ($p < 0,05$), с ристоцетином – $86,4 \pm 3,48$ и $65,63 \pm 2,1$ соответственно ($p < 0,001$) (таблица 3).

Обсуждение

Выбор антигипертензивного препарата у больных, страдающих АГ с наличием МС, не прост. Одной из основных задач является применение препарата с максимально возможным антигипертензивным действием и с минимальными побочными эффектами на различные звенья метаболизма. Наличие МС у больных АГ является крайне неблагоприятным фоном, т.к. усугубление метаболических нарушений, некоторые из которых затрагивают и эндокринные функции организма, может привести к развитию тяжелых последствий. В настоящем исследовании назначение Нолипрела® позво-

Таблица 2

Динамика метаболических показателей при лечении Нолипрелом®

Показатель	До лечения	3 мес.
ИМТ, кг/м ²	$30,1 \pm 3,6$	$29 \pm 5,4$
Натрий, ммоль/л	$140,57 \pm 0,61$	$139,77 \pm 0,61^{**}$
Калий, ммоль/л	$4,4 \pm 0,03$	$4,18 \pm 0,23^{**}$
ОХС, ммоль/л	$6,04 \pm 0,21$	$6,1 \pm 0,16^{**}$
ТГ, ммоль/л	$2,02 \pm 0,28$	$1,8 \pm 0,19^{**}$
ХС ЛНП крови, ммоль/л	$65,6 \pm 3,94$	$61,7 \pm 4,26^{**}$
ХС ЛВП крови, ммоль/л	$1,59 \pm 0,07$	$1,51 \pm 0,08^{**}$
Глюкоза крови, ммоль/л	$6,37 \pm 0,38$	$5,69 \pm 0,41^{**}$
Инсулин крови, мкЕД/мл	$26,9 \pm 3,33$	$21,3 \pm 3,8^{**}$

Примечание: ** - $p > 0,05$; ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

Динамика показателей системы гемостаза при лечении Нолипрелом®		
Показатель	До лечения	3 мес.
АЧТВ	39,0±2,1	39,0±2,1
Протромбиновое отношение	0,9±1,1	0,9±1,1
Фибриноген	3,8±2,3	3,8±2,3
РФМК	3,34±1,8	3,34±1,8
АТр с АДФ	62,3±3,4	56,8±2,2*
АТр с ристоцитином	86,4±3,46	65,63±2,1***

Примечание: * - $p<0,05$, *** - $p<0,001$; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

лило получить весьма выраженный антигипертензивный эффект у 80% пациентов. Следует при этом отметить, что прием больными Нолипрела® способствовал улучшению показателей липидного и углеводного обменов и оказал благоприятное воздействие на АТр. Последнее обстоятельство очень важно, т.к. указывает на снижение риска развития тромбоэмболических осложнений, столь опасных у больных АГ. Отмеченные эффекты Нолипрела® являются весьма положительными, особенно с учетом длительности лечения больных АГ при наличии у них МС.

Вместе с тем необходимо отметить, что у 5 (20%) больных Нолипрел® не оказал выраженного антигипертензивного действия при приеме препарата в течение месяца. Примечательно, что у всех этих больных имел место резко выраженный МС, который не позволил реализоваться антигипертензивному эффекту Нолипрела®, назначенному в обычных дозах. Следует также отметить отсутствие у этих больных циркадного ритма АД, что является неблагоприятным фактором, т.к. у таких пациентов повышается риск развития ССО. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных со значительными нарушениями метаболизма жиров и

углеводов следует назначать Нолипрел® в более высоких дозах, т.е. Нолипрел®-форте.

Таким образом, результаты проведенного исследования весьма убедительно показали, что фиксированная низкодозовая терапия Нолипрелом® безопасна, эффективна и удобна для пациентов с АГ при наличии у них МС.

Выводы

- Терапия Нолипрелом® у больных АГ с наличием МС привела к достоверному снижению АД в течение трех месяцев, нормализации ИВ в дневное и ночное время и нарушенного двухфазного профиля АД.
- Лечение Нолипрелом® оказалось эффективным у 80% больных.
- У 20% пациентов, у которых был диагностирован резко выраженный МС, эффект был достигнут только при применении Нолипрела®-форте.
- Препарат Нолипрел® хорошо переносится больными, удобен для приема, что определило высокую приверженность пациентов лечению.

Литература

1. Ritz E, Hasslacher C, Mann J, Guo Ji-Jhen. Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. J Hypertens 1997; 7: 233-40.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-607.
3. Kaplan NM. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. Arch Intern Med 1989; 149: 1514-20.
4. Henefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrom. Deutsches Ges Wes 1980; 36: 545-51.
5. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure — an overview of the unconfounded randomized drug trials in an epidemiologic context. Lancet 1990; 335: 827-38.
6. Metabolic aspects of Hypertensions. Ed. Norman M. Kaplan. London (UK): Science Press 1994.
7. Taddeei S, Virdis A, Chiadoni L, Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. Medicographia 1999; Issue 59; 21: 22-9.
8. Schiffrin EL, Hayoz D. Angiotensin II Receptor antagonists. Eds. M. Epstein, H.R. Brunner. Philadelphia: Hanley Belfus INC 2001; 279-89.
9. Chalmers J. The importance of drug combinations for effective

- control of hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 875-84.
10. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
 11. WHO-ISH Guidelines Sub-Committee. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of mild hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-83.
 12. Chalmers J, Castaigne A, Morgan T, Chatang C. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. J Hypertens 2000; 18: 327-37.
 13. Determination of the optimal oral dose of perindopril (2,4 or 8 mg) in combination with indapamide (0.625, 1.25 or 2.5 mg) for 8 weeks in patients with mild-to-moderate essential hypertension. Randomized double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. Expert report. May 1996.
 14. Myers MG, Asmar R, Leenen FHH, Safar M. Fixed low-dose combination therapy in hypertension – a dose response study of perindopril and indapamide. J Hypertens 2000; 18: 317-25.
 15. Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0.625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21(7): 1097-110.
 16. Machnig T, Engals Henneke KH, et al. Ambulatory blood pressure monitoring: significance of blood pressure variability for progression of heart hypertrophy. Cardiology 1993; 82(3): 187-91.
 17. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691-5.
 18. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2001. NIH Publication 01-3670.

Поступила 01/04-2005