

Плейотропные эффекты различных вариантов комбинированной терапии артериальной гипертензии

С.В. Мальчикова*, Е.И. Тарловская

Кировская государственная медицинская академия. Киров, Россия

Pleiotropic effects of antihypertensive therapy variants

S.V. Malchikova*, E.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy. Kirov, Russia

Цель. Сравнить влияние различных видов двухкомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ) на эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и экскрецию альбумина с мочой у больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 140 больных АГ (средний возраст $57,0 \pm 8,9$), из них 28,6 % мужчин и 71,4 % женщин. Критерием включения служил анамнез неэффективной предшествующей АГТ. Функцию эндотелия (ФЭ) определяли ультразвуковым методом, уровень экскреции альбуминов с мочой иммунотурбидиметрическим методом, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. Больные были рандомизированы на 4 группы ($n=35$). Длительность лечения составила 12 нед.

Результаты. У большинства больных АГ были выявлены признаки ЭД, в т.ч. парадоксальная вазоконстрикция. Наиболее неблагоприятные варианты ЭД чаще встречались у пациентов с сахарным диабетом. Существенное снижение артериального давления было достигнуто во всех группах, в то время как положительное влияние комбинированной АГТ на ЭД имело место только в группах А, В и С. Вместе с тем, комбинация с периндоприлом более выражено по сравнению с D снижала альбуминурию (АУ). Небольшое, но статистически достоверное увеличение СКФ, достигнуто при лечении комбинацией лизиноприл + амлодипин. На фоне терапии бисопролол + амлодипин не было получено достоверных результатов в отношении ЭД и АУ.

Заключение. Комбинированная АГТ (периндоприл + индапамид ретард, амлодипин + индапамид ретард, лизиноприл + амлодипин) в течение 12 нед. позволяет добиться достоверного улучшения ЭФ. Наибольшими способностями в коррекции ЭД обладают антигипертензивные комбинации, содержащие ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Комбинированная АГТ бисопролол + амлодипин не является оптимальной при снижении СКФ и наличии микроальбуминурии, поскольку не было получено положительного действия этой комбинации на ЭФ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная антигипертензивная терапия, эндотелиальная функция, микроальбуминурия.

Aim. To compare the effects of different two-component antihypertensive therapy (AHT) variants on endothelial dysfunction (ED) and albuminuria (AU) in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 140 AH patients (mean age $57,0 \pm 8,9$ years): 28,6 % men and 71,4 % women. Inclusion criterion was ineffective AHT in anamnesis. Endothelial function (EF) was assessed by ultrasound, AU – by turbidimetry, and glomerular filtration rate (GFR) – by MDRD formula. All participants were randomised into 4 groups, containing 35 persons each. The treatment phase lasted for 12 weeks.

Results. Most AH patients demonstrated ED symptoms, including paradox vasoconstriction. The most severe ED variants were observed in patients with diabetes mellitus. A significant reduction in blood pressure level was achieved in all groups, while AHT benefits for EF were observed only in Groups A, B and C. Comparing to Group D, perindopril combination more effectively reduced AU. A small, but significant increase in GFR was achieved in patients receiving lisinopril and amlodipine. The combination of bisoprolol and amlodipine did not show any significant effects on ED and AU.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: malchikova@list.ru

Тел.: (8332) 53–58–93

[Мальчикова С.В. (*контактное лицо) – ассистент кафедры госпитальной терапии; Тарловская Е.И. – профессор кафедры]

Conclusion. Twelve-week combined АГТ (perindopril + indapamide retard, amlodipine + indapamide retard, lisinopril + amlodipine) was associated with significantly improved EF. The most effective combinations included ACE inhibitors. The combination of bisoprolol and amlodipine was not effective in patients with reduced GFR and microalbuminuria, as it did not improve EF.

Key words: Arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, endothelial function, microalbuminuria.

С позиций современной медицины артериальная гипертензия (АГ) уже не рассматривается только как “болезнь высоких цифр” артериального давления (АД) [1]. В определении Американского Общества по изучению гипертензии 2005 заболевание характеризуется как прогрессирующий полиэтиологичный сердечно-сосудистый синдромокомплекс, приводящий к структурным и функциональным изменениям сердца и сердечно-сосудистой системы, причем на ранних стадиях болезнь может не сопровождаться подъемом АД. По мере прогрессирования заболевания морфо-функционально повреждаются сердце, почки, головной мозг, сосуды и другие органы-мишени. При этом уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверными критериями тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [2]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, которые, снижая АД, оказывают множественные, положительные, плейотропные эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате АГ [3].

Плейотропия антигипертензивных препаратов (АГП) неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с наличием одного или нескольких факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО): курение, гиперхолестеринемия (ГХС), ожирение, как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия (ЭФ) сосудов [4]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск ССО [5]. Именно поэтому особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают АГП, оказывающие непосредственное положительное действие на ЭФ, проявляющееся в т.ч. снижением мочевой экскреции альбумина [6]. В настоящее время среди всех классов современных АГП доказательства о способности улучшать ЭФ получены лишь по 3 группам АГП: ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторам рецепторов к ангиотензину II (БРА)

и антагонистам кальция (АК) [7,8]. Данные о положительном влиянии на ЭД диуретиков (Д) и β -адреноблокаторов (β -АБ) противоречивы [9–11].

В настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ), и показания к ее назначению еще более расширились в новых Европейских рекомендациях 2007 [12] и отечественных Рекомендациях третьего пересмотра [13], необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

В литературе опубликовано не так много исследований, изучающих влияние комбинированной АГТ на ЭФ и МАУ [14]. Еще реже можно встретить данные о сравнении различных типов комбинаций между собой.

Целью настоящего исследования было сравнение влияния различных видов двухкомпонентной АГТ на ЭФ и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 140 больных эссенциальной АГ в возрасте 18–70 лет, из них 40 (28,6 %) мужчин и 100 (71,4 %) женщин. Критерием включения служил анамнез неэффективной предшествующей АГТ. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время. Критерии исключения из исследования: вторичная или злокачественная АГ; ишемическая болезнь сердца (ИБС): стенокардия напряжения, острый коронарный синдром (ОКС); тахикардии; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокады II–III степеней (ст.); мозговой инсульт в предшествующие 6 мес; хроническая сердечная недостаточность III–IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА); гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа (СД-2); печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III–IV ст.; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Из 140 пациентов 56 (40 %) имели критерии метаболического синдрома Х, 32 (22,9 %) – СД-2. У 91 (65 %)

больного было констатировано наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в семейном анамнезе, у 111 (79,3 %) выявлены нарушения обмена липопротеидов, у 90 (64,3 %) – ожирение, 7 (5 %) – курильщики.

Для изучения влияния АГП различных фармакологических групп все больные были рандомизированы на 4 группы по 35 человек в каждой, сопоставимые по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным. Группа А – получала индапамид ретард + периндоприл; группа В – индапамид ретард + амлодипин; группа С – амлодипин + лизиноприл; группа D – амлодипин + бисопролол. Длительность лечения составила 12 недель (нед.).

До начала приема назначенной терапии определяли ЭФ [15] с помощью ультразвука на аппарате Acuson 128 XP/10 в В-режиме линейным датчиком с частотой 7,5 МГц.

Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой применяли иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (фирма “Roche”). Для этой цели использовали первую утреннюю порцию мочи. Для исключения ложноположительных результатов в день сбора мочи пациентам рекомендовалось исключить высокобелковую диету, избегать тяжелых физических нагрузок.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле, полученной в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [16]. СКФ (мл/мин) = $186 \cdot (\text{креатинин крови, мг/дл})^{-1,154} \cdot (\text{возраст, лет})^{-0,203}$. Для женщин результат умножается на 0,742.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ “Primer of Biostatistics Version 4.03 by Stanton A. Glantz”. Для изучаемых параметров рассчитывали средние выборочные значения и стандартное отклонение $M \pm \sigma$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента, парный критерий Стьюдента, дисперсионный анализ, для остальных – непараметрические критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования

Известно, что у здоровых людей прирост диаметра (d) плечевой артерии (ПА) при пробе с реактивной гиперемией (РГ) должен быть $> 10\%$. Если данный показатель составляет $< 10\%$, это свидетельствует о наличии ЭД [17]. У пациентов, включенных в исследование, этот показатель был снижен и составлял $6,1 \pm 6,3\%$. При анализе показателей эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) установлено, что только у 35 (25 %) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилатационный ответ, а у 105 (75 %) больных отмечалась ЭД (ЭЗВД $< 10\%$). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилатационным

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=140)

Признак	Значение ($M \pm \sigma$)
Возраст, годы	57,0 $\pm$ 8,9
Продолжительность АГ, годы	9,7 $\pm$ 6,9
САД, мм рт.ст.	160,8 $\pm$ 14,3
ДАД, мм рт.ст.	93,0 $\pm$ 9,9
ЧСС, уд/мин	70,4 $\pm$ 9,4
Креатинин, мкмоль/л	93,3 $\pm$ 18,8
Калий, мэкв/л	4,3 $\pm$ 0,5
АЛТ, МЕ/л	25,8 $\pm$ 10,2
АСТ, МЕ/л	24,9 $\pm$ 8,3
ОХС, ммоль/л	6,2 $\pm$ 1,1
Глюкоза, ммоль/л	5,5 $\pm$ 1,8

ответом у 15 (10,7 %) выявлена парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД < 0), у 10 (7,1 %) не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы РГ (ЭЗВД = 0), у 80 (57,2 %) наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (ЭЗВД = 0–9,9 %).

При изучении частоты различных вариантов ответа ПА на РГ и, прежде всего, выраженных нарушений вазорелаксирующей ЭФ (ЭЗВД < 0 , ЭЗВД = 0), отражающих наиболее неблагоприятное состояние эндотелиоцитов, в зависимости от наличия метаболических нарушений у больных АГ получено, что с утяжелением состояния у пациентов возрастала не только частота ЭД в виде снижения средней величины вазодилатационного ответа, но и выраженность этих нарушений (таблица 2).

Наиболее неблагоприятные варианты нарушения ЭФ чаще имели место у пациентов с СД и в 87,1 % случаях, при этом средняя величина ЭЗВД была в 3 раза меньше по сравнению с другими больными.

При сравнении влияния различных комбинаций АГП на параметры ЭФ получено увеличение ЭЗВД в группах А, В и С. Прирост ЭЗВД в этих группах составил 5,7 %; 4,4 % и 5,8 % соответственно (таблица 3).

Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например лечение, более чем на 4,5 % рассматривают как достоверный критерий улучшения ЭФ у конкретного больного [17]. При сравнении результатов между группами видно, что вазопротекторный эффект комбинации в группе D достоверно уступает А и С.

ЭЗВД связана с выделением эндотелий-зависимого фактора – оксида азота (NO), тогда как расши-

Таблица 2

ЭФ в зависимости от метаболических нарушений

Показатель ЭФ	ГБ=52	МС=56	СД=32
ЭЗВД, %	6,6 $\pm$ 5,1*	7,8 $\pm$ 6,7*	2,4 $\pm$ 6,2
Частота нарушений ЭФ, %	78,8	64,3*	87,5

Примечание: * – различия с группой СД достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 3

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на ЭД

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
d ₀ , мм	4,3±0,07	4,2±0,06	4,1±0,05	4,3±0,06
d ₁ , мм	4,6±0,07	4,5±0,07	4,3±0,05	4,5±0,06
V ₀ , см/с	99,5±31,0	105,4±25,6	106,6±25,6	102,3±24,3
V ₁ , см/с	106,8±20,3	105,8±21,9	107,3±21,3	102,4±27,0
τ ₀ , дин/см ²	46,9±14,0	51,2±16,0	53,2±14,7	49,5±15,1
τ ₁ , дин/см ²	47,9±12,7	47,7±10,0	50,3±10,7	46,5±14,5
ЭЗВД, %	6,1±6,6	6,0±4,1	6,1±6,6	6,2±7,7
K	-0,22±1,58	-0,21±1,96	-0,2±1,57	-0,22±1,06
ЭНЗВД, %	9,7±5,5	8,6±5,5	10,3±6,9	9,9±4,9
Через 12 недель				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
d ₀ , мм	4,3±0,07	4,1±0,05	4,1±0,05	4,3±0,06
d ₁ , мм	4,8±0,07	4,5±0,05	4,6±0,05	4,6±0,05
V ₀ , см/с	115,3±22,9^	100,1±20,7	103,3±23,1	98,7±18,1
V ₁ , см/с	128,0±25,6	101,0±19,0*	106,3±20,2*	95±17,7*
τ ₀ , дин/см ²	55,4±14,9^	49,6±13,1	50,8±12,6	47,5±11,0
τ ₁ , дин/см ²	54,3±12,4	45,1±11,4*	47,0±10,3*	42,1±9,7*
ЭЗВД, %	12,3±7,0^	10,6±7,9^	11,6±7,5^	7,9±7,2
Δ ЭЗВД, %	5,7±7,7®	4,2±7,5	5,8±6,3®	0,7±6,4
K	0,16±1,38	0,13±1,76	0,23±2,08	0,06±2,41
ЭНЗВД, %	12,5±5,3	15,5±5,2^	12,0±6,9	11,5±6,3

Примечание: d₀ – базальный диаметр ПА; d₁ – диаметр ПА в фазу РГ; V₀ – исходная скорость кровотока; V₁ – изменение скоростных параметров кровотока в фазу РГ; τ₀ – исходное напряжение сдвига на эндотелии; τ₁ – напряжение сдвига на эндотелии в фазу РГ; K – коэффициент чувствительности к напряжению сдвига на эндотелии; ^ – различия с исходным значением достоверны (p<0,05); * – различия с группой А достоверны (p<0,05); ® – различия с группой D достоверны (p<0,05).

рение сосудов под действием эндотелий-независимых вазодилаторов связано с их непосредственным влиянием на гладкомышечные клетки (ГМК). Эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНЗВД) свидетельствует о сохраненной чувствительности ГМК артерий к нитратам, если d артерии увеличивается на 19–23 % [17].

В исследовании во всех группах ЭНЗВД исходно была снижена, что свидетельствует о нарушении чувствительности ГМК артерий к нитратам. В процессе наблюдения определялась тенденция к увеличению ЭНЗВД, однако достоверный ее прирост удалось получить только в группе В: 15,5 % vs 8,6 % до лечения.

При анализе влияния АГТ на скоростные доплерографические характеристики сосудодвигательной функции и напряжение сдвига на эндоте-

лии отмечалось достоверное увеличение этих показателей от исходных величин только в группе А. Причем, они значимо отличались от данных в других трех группах. Согласно литературным источникам [17] недостаточный прирост скорости кровотока по артериям в фазу РГ подтверждает нарушение эндотелий-опосредованных механизмов регуляции периферического кровотока.

Частота МАУ в группе А составила 21,4 %; В – 20 %; С – 23,1 %; D – 16,7 %, что полностью согласуется с данными литературы [18].

Динамика альбуминурии (АУ) в процессе лечения представлена в таблице 4.

Прием АГП в течение 12 нед. не позволил получить достоверного уменьшения экскреции альбумина с мочой ни в одной из групп. Возможно, это связано с небольшим числом наблюдений и незна-

Таблица 4

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на содержание альбумина в моче

Показатель	Исходно			
	A (n=14)	B (n=15)	C (n=13)	D (n=18)
АУ, мг/л	20,8±24,9	20,2±28,2	20,5±25,6	17,4±23,7
Через 12 нед.				
	A (n=14)	B (n=14)	C (n=12)	D (n=15)
АУ, мг/л	14,9±14,5	20,8±37,1	14,2±15,6	14,9±26,6
Δ АУ, %	-9,9±23,4	8,3±20,4	-5,8±23,6	13,0±24,6^

Примечание: ^ – различия с группой А достоверны (p<0,05).

Таблица 5

Влияние различных типов двухкомпонентной АГТ на СКФ

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
СКФ, мл/мин	68,0±19,7	65,0±16,8	62,6±12,2	67,2±21,4
Через 12 нед.				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
СКФ, мл/мин	68,0±14,9	69,9±16,0	65,8±12,3*	64,4±17,8*
Δ СКФ, %	0,04±15,1	4,7±12,5	6,1±14,7	-2,9±8,0^

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия с группой С достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 6

Динамика АД в процессе лечения

Показатель	Исходно			
	A (n=35)	B (n=35)	C (n=35)	D (n=35)
САД, мм рт.ст.	164±10,7	159,1±16	157,6±12,9	162,6±16,5
ДАД, мм рт.ст.	94,6±8,1	92±11,3	90,9±9,7	94,6±10,4
Через 12 нед.				
	A (n=28)	B (n=27)	C (n=30)	D (n=27)
САД, мм рт.ст.	131,2±15,6*	122,6±16,7*	115,3±15,0*^	123,7±14,9*
ДАД, мм рт.ст.	79,6±10,7*	74,1±12,5*	69,2±8,8*^	74,4±11,6*
Δ САД, мм рт.ст.	-30,7±17,5	-35,2±19,2	-42,5±20,4^	-38,1±14,5
Δ ДАД, мм рт.ст.	-13,9±13,2	-17,4±13,5	-21,7±14,4^	-20,7±12,1

Примечание: * – различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$); ^ – различия с группой А достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 7

Корреляции между динамикой АД, АУ и ЭЗВД

Показатели	r	p
Δ САД, мм рт.ст. и Δ ЭЗВД, %	0,142	0,135
Δ ДАД, мм рт.ст. и Δ ЭЗВД, %	0,029	0,761
Δ САД, мм рт.ст. и Δ АУ, %	0,052	0,762
Δ ДАД, мм рт.ст. и Δ АУ, %	0,074	0,666
Δ АУ, % и Δ ЭЗВД, %	-0,475	0,004

чительной долей больных с МАУ в данном исследовании.

Вместе с тем, были получены достоверные, межгрупповые различия, касающиеся более выраженного снижения АУ под влиянием препаратов в группе А по сравнению с D.

Наряду с определением уровня экскреции альбуминов с мочой, важным показателем, позволяющим оценить функцию почек, является расчет СКФ. Нормальная функция почек выявлена у 13 (9,3 %) больных, включенных в исследование. Степени нарушения СКФ распределились следующим образом: незначительное снижение СКФ определялось у 68 (48,6 %) пациентов; СКФ < 60 мл/мин, соответствующая 3 стадии хронической болезни почек [19], в 59 (42,1 %) случаев.

Как и в случае с АУ, не удалось получить достоверных изменений СКФ в процессе лечения (таблица 5).

Однако в результате расчета Δ СКФ стало очевидным, что АГТ в группе С лучше влияла на функцию почек, чем в группе D.

К концу исследования было зарегистрировано достоверное снижение систолического и диастоли-

ческого АД (САД и ДАД) во всех группах (таблица 6). Под влиянием комбинированной АГТ в группе С АД снизилось более значимо, чем в группе А.

Достоверных корреляций между динамикой САД, ДАД, ЭЗВД и мочевого экскреции альбумина установлено не было. Вместе с тем удалось выявить статистически значимую обратную корреляцию между изменением ЭЗВД и экскрецией альбумина (таблица 7).

Заключение

Результаты исследования подтверждают существование взаимосвязи между системной и локально-почечной ЭФ, выраженность нарушений которой у больных эссенциальной АГ зависит от тяжести метаболических расстройств. Комбинированная АГТ (периндоприл + индапамид ретард, амлодипин + индапамид ретард, лизиноприл + амлодипин) в течение 12 нед. позволяет добиться достоверного улучшения ЭЗВД, что свидетельствует в пользу возможностей данных комбинаций в предупреждении поражения органов-мишеней при АГ. Наибольшими способностями в коррекции ЭД обладают антиги-

пертензивные комбинации, содержащие ИАПФ. Нормализация функции клубочковых эндотелиоцитов под действием таких комбинаций, сопровождающаяся частичным устранением расстройств внутрипочечной гемодинамики, проявляется не только уменьшением мочевой экскреции альбумина,

но и улучшением фильтрационной функции почек (для лизиноприла + амлодипин). Вместе с тем, комбинированная терапия бисопролол + амлодипин не является оптимальной при снижении СКФ и наличии МАУ, поскольку не было обнаружено положительного действия этой комбинации на ЭФ.

Литература

1. Haas M. Hypertension, race, and glomeruli: more than simply a numbers game. *Kidney Int* 2006; 69(4): 640–2.
2. New hypertension definition proposed. American Society of Hypertension annual meeting. San Francisco, California: 14 – 18 May 2005.
3. Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 407–42.
4. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl): 81–90.
5. Ochodnický P, Henning RN, van Dokkum RP, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(Suppl): 151–62.
6. Taddei S, Virdis A, Chiadoni L, et al. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; 21(1): 22–9.
7. Фельдшперова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. *Качест клин прак* 2002; 2: 27–33.
8. Кремкова М.М., Грачёв А.В., Аляви Б.А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. *РКЖ* 2005; 1: 55–9.
9. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертонией. *Кардиология* 2007; 4: 53–7.
10. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. Comparison of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, Blockers, and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients with Essential Hypertension: A Multicenter Study. *JACC* 2000; 35: 284–91.
11. Дупляков Д. В., Глухова В. Л., Вожаева З. И. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности кардиоселективных β-блокаторов у больных со стабильной стенокардией. *Тер архив* 2006; 9: 15–8.
12. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Москва 2008.
14. Липшевская В.Ю., Корушко О.В., Бодрецкая Л.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертонии у лиц пожилого возраста. *Мед неотл сост* 2007; 1(8): 7–14.
15. Celermajer D, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.
16. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–70.
17. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология* 1997; 7: 41–7.
18. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 445–59.
19. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Российские рекомендации комитета экспертов ВНОК. Москва 2008.

Поступила 18/11–2009