

Прогностическая значимость метаболических эффектов антигипертензивных препаратов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

М.В. Строева², М.Н. Мамедов^{1*}

¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий;

²Городская больница № 49. Москва, Россия

Metabolic effects of antihypertensive medications: prognostic role in the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus

M.V. Stroeveva², M.N. Mamedov^{1*}

¹State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies; ²City Clinical Hospital No. 49. Moscow, Russia

В последние годы большое значение уделяется метаболическим факторам риска (ФР), имеющим важное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. В литературе метаболические эффекты антигипертензивных препаратов активно обсуждаются. Установлено, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты кальция и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (АИР) не оказывают негативного влияния на метаболические ФР, тогда как диуретики (Д) и β-адреноблокаторы могут ухудшать прогноз. В новых европейских рекомендациях α-адреноблокаторы и АИР не рассматриваются препаратами первой линии из-за отсутствия убедительных данных об их влиянии на конечные точки. В статье подробно анализируются результаты крупных международных исследований с использованием Д. В частности, обсуждается целесообразность применения тиазидных Д в малых дозах в составе комбинированной терапии у лиц с метаболическими нарушениями и высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сердечно-сосудистый риск.

Recently, more and more attention has been paid to metabolic risk factors (RFs), due to their prognostic importance in the development of cardiovascular disease (CVD) and Type 2 diabetes mellitus. The metabolic effects of antihypertensive medications are actively discussed in the literature. It has been demonstrated that ACE inhibitors, calcium antagonists, and I₁-imidazoline receptor agonists (IRA) do not affect metabolic RFs, while diuretics (D) and beta-adrenoblockers could worsen the prognosis. In the new European guidelines, alpha-adrenoblockers and IRA are not regarded as first-choice medications, due to the lacking evidence of their effects on end-points. The paper analyses in detail the results of large-scale international trials on D. In particular, the authors discuss the potential of low-dose thiazide D, as a part of combined therapy, in patients with metabolic disturbances and high cardiovascular risk.

Key words: Arterial hypertension, metabolic disturbances, cardiovascular risk.

Роль метаболических факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений

Согласно результатам проспективных исследований в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) играют важную роль ~ 10 факторов риска (ФР). Если в 70-х годах прошлого века доминирующими ФР считали гиперхолестеринемию (ГХС), курение и артериальную

гипертензию (АГ), то за последнее время значительно увеличилась роль ожирения (Ож), сахарного диабета (СД) и других метаболических нарушений [1].

Эксперты ВОЗ объявили Ож эпидемией цивилизации. Показана его роль в развитии СД 2 типа (СД-2) – 57%, АГ – 17% и ишемической болезни сердца (ИБС) – 17% [2]. В последние годы сформир-

ровалось мнение о том, что, так называемый, абдоминальный тип Ож, характеризующийся отложением жировой ткани в верхней части туловища имеет более негативное прогностическое значение. Абдоминальный жир — это активный эндокринный орган, синтезирующий и выделяющий в кровь биологические активные вещества, участвующие в регуляции гомеостаза сердечно-сосудистой системы: лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли- α , интерлейкины, ингибитор активатора плазминогена-1 и ангиотензин [3]. Установлено, что при увеличении массы жировой ткани прогрессирует тканевая инсулинорезистентность (ИР) и, как следствие, развивается компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ), которая в свою очередь нарушает липидный обмен — соотношение между атерогенными и неатерогенными липопротеидами вызывая: гипертриглицеридемию (ГТГ), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение фракции ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП). Необходимо подчеркнуть, что каждая составляющая дислипидемии (ДЛП) является независимым ФР ССЗ [4]. В частности, в исследовании INTERHEART было показано, что ДЛП, которая оценивалась как нарушение соотношения между аполипопротеином (апо) В/апоА1 (соотношение белка-носителя “плохого” и “хорошего” ХС) является самым сильным предиктором развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) [5]. С другой стороны, было продемонстрировано, что снижение уровня ХС ЛВП на 1% ассоциируется с увеличением коронарного риска на 3-4%.

В крупных, клинко-эпидемиологических исследованиях последних лет доказано, что частота ИМ и мозгового инсульта (МИ) у больных СД в 2-3 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальный углеводный обмен. Хроническая гипергликемия — основной признак СД, является значимым и независимым ФР ССЗ. Исследование, проведенное в Финляндии, установило, что смертность от ОИМ сопоставима у больных СД, не имевших в анамнезе ИБС, с лицами без СД, с ИМ в анамнезе [6]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования EuroHeart Survey установлено, что среди лиц с ОИМ у 60% обнаружены те или иные нарушения углеводного обмена, в т.ч. у 25% — СД-2 [7].

В последние годы накоплен опыт, свидетельствующий о том, что нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) обладает большой прогностической значимостью в отношении сердечно-сосудистых событий (ССС). Неблагоприятное прогностическое значение постнагрузочной гипергликемии было подтверждено в исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe), в котором оценивали риск смерти при разных вариантах гипергликемии у > 25 тыс. пациентов в течение 10 лет. Наличие гипергликемии

через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой сопровождалось достоверным увеличением риска смерти от любых причин, в то время как гипергликемия натощак имела меньшее прогностическое значение [8]. Таким образом, НТГ является не только стадией, предшествующей развитию СД, но и выступает в качестве независимого ФР сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

На протяжении последних 30 лет гиперурикемия считается одним из значимых метаболических ФР. У пациентов с повышенными уровнями мочевой кислоты (МК) сопутствующие метаболические нарушения выявляются не менее чем в 70-80% случаев. Одним из возможных механизмов влияния повышенного уровня МК на сердечно-сосудистый прогноз является усиление перекисного окисления липидов и образования свободных кислородных радикалов, что в свою очередь способствует атерогенезу. Другим возможным механизмом служит усиление адгезии и агрегации тромбоцитов [9]. В настоящее время остается спорным вопрос, является ли гиперурикемия независимым ФР ССС либо развивается вследствие влияния других ФР: АГ, ДЛП, ГИ. Имеющиеся в настоящее время результаты исследований противоречивы. Одни из них отмечают независимую от других ФР связь между гиперурикемией и сердечно-сосудистым риском — The Chicago Industry Heart Study, NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) [10], другие, напротив, такой связи не подтверждают — ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [11].

Таким образом, в реальной клинической практике метаболические ФР приобретают большое значение, своевременная коррекция которых может способствовать снижению ССО, связанных с атеросклерозом.

Метаболические эффекты антигипертензивных препаратов

В настоящее время в арсенале врача имеется достаточно большое количество эффективных антигипертензивных препаратов (АГП) из следующих групп: β -адреноблокаторы (β -АБ), диуретики (Д), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к АТ II (АРА). α -АБ и агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (АИР) применяются с меньшей частотой.

Однако не все из вышеперечисленных препаратов могут быть одинаково безопасными у пациентов с метаболическими нарушениями. В последних европейских рекомендациях по АГ детально освещаются метаболические эффекты АГП и их прогностическая значимость в плане развития ССС и новых случаев СД-2 [12]. В таблице 1 представлен анализ исследований по влиянию АГП на риск развития СД-2 по сравнению с плацебо и между собой.

Таблица 1

Риск развития СД в рандомизированных исследованиях с применением АГП

Исследование	Препараты	Длительность исследования (годы)	ОР	p
CHARM	БРА/ плацебо	3,1	0,78	0,02
HOPE	ИАПФ/плацебо	4,5	0,66	<0,001
PEACE	ИАПФ/плацебо	4,8	0,83	0,01
ALLHAT	ИАПФ/Д	4	0,78	<0,001
ALPINE	БРА/Д	1	0,13	0,030
CAPP	ИАПФ/β-АБ + Д	6,1	0,86	0,039
ALLHAT	АК/Д	4	0,84	0,04
ASCOT	АК/ β-АБ + Д	5,5	0,70	0,001
VALUE	БРА/АК	4,2	0,77	0,0001

Примечание: ОР – относительный риск, CHARM – Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity, PEACE – Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition.

β-АБ представляют достаточно неоднородную группу, включающую как неселективные, так и высокоселективные препараты. В связи с этим их влияние на метаболический профиль неравнозначно. Все негативные метаболические эффекты β-АБ связаны с блокадой β₂-адренорецепторов. В то же время назначение высокоселективных препаратов в среднетерапевтических дозах является оправданным у больных с метаболическими нарушениями. Селективность β-АБ носит дозозависимый характер. Доказано, что они изменяют толерантность к глюкозе вследствие снижения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. Установлено также негативное влияние β-АБ на липидный спектр в виде повышения уровня триглицеридов (ТГ), снижения концентрации ХС ЛВП из-за уменьшения активности липопротеинлипазы (ЛПЛ), расщепляющей ТГ до свободных жирных кислот.

β-АБ и Д первыми из всех АГП доказали свою эффективность в снижении уровня артериального давления (АД) и ССС. Однако в последние годы большое внимание уделяется неблагоприятным метаболическим изменениям, возникающим при длительной терапии тиазидными Д (тД). В ряде крупных, международных исследований установлено их неблагоприятное влияние на липидный спектр, гликемический статус и уровень МК. В рандомизированном, крупномасштабном исследовании INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) выявлены отрицательные метаболические изменения на фоне приема 25 мг гидрохлортиазида (Гхт) в комбинации с 2,5 мг амилорида по сравнению с нифедипином [13]. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) также установлено, что частота ГХС и новых случаев СД была достоверно выше в группе хлорталидона, чем в группе амлодипина и лизиноприла [14]. С другой стороны масштабное исследование ARIC с участием 12 тыс. лиц

без СД не выявило увеличения риска СД-2 у пациентов, принимающих 12,5-25 мг тД в течение 6 лет [15].

Предполагают, что механизм диабетогенного эффекта тД связан с их калий-выводящим действием, которое носит дозозависимый характер. Влияние разных доз Гхт на ряд параметров гомеостаза представлено в таблице 2. Потеря внеклеточного и внутриклеточного калия в β-клетках поджелудочной железы нарушает секрецию инсулина и, соответственно, приводит к гипергликемии. На фоне длительного приема тД также может повышаться уровень МК. Одним из механизмов этого служит конкурентное связывание Д места канальцевой экскреции МК. Помимо этого, из-за уменьшения объема циркулирующей жидкости повышается реабсорбция уратов [16].

Традиционно ИАПФ рассматриваются в качестве препаратов с нейтральным или слабopоложительным метаболическим влиянием. Установлено, что ИАПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, что ассоциировано со снижением риска возникновения новых случаев СД у больных АГ – исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) с рамиприлом, CAPP (Captopril Prevention Project) с каптоприлом, ALLHAT с лизиноприлом [14,17,18].

В последние годы α-АБ все реже используются в качестве АГП как правило, их назначают при сочетании АГ и аденомы предстательной железы. В литературе указан позитивный метаболический эффект этой группы: снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, ТГ и повышение ХС ЛВП. Механизм благоприятного влияния на липидный спектр связывают с уменьшением активности ГМК-КоА-редуктазы (один из ферментов биосинтеза ХС в печени), повышением активности ЛПЛ, активацией рецепторов для ХС ЛНП, что повышает их связывание на 40% [19]. Длительное применение α-АБ повышает чувствительность тканей к инсулину. Механизм этого действия до конца не изучен. Предполагают, что ИР мышечной ткани под воз-

действием α -АБ снижается за счет увеличения мышечного кровотока и усиления утилизации глюкозы мышечной тканью. Однако в клинической практике препараты этой группы мало применяются. В новых европейских рекомендациях α -АБ также как селективные АИР не вошли в основную группу АГП [12]. Моксонидин эффективно снижает АД, подавляет гиперсимпатикотонию, уменьшает ИР, при этом показатели липидного обмена не изменяются [20], снижает уровень глюкозы крови натощак [21].

Широкомасштабные исследования по изучению метаболических эффектов АК подтвердили метаболическую нейтральность этих препаратов. В среднетерапевтических дозах АК не влияют на углеводный и липидный обмены. В частности, исследование, выполненное в ГНИЦ ПМ МЗ РФ, показало, что на фоне приема дилтиазема отсутствовала достоверная динамика его влияния на метаболические показатели: ОХС, ТГ, ХС ЛВП и гликемию.

БРА считаются метаболически слабopоложительными или нейтральными препаратами. Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонстрировало достоверно более низкую частоту возникновения новых случаев СД в группе лозартана на 25% [22]. Схожие результаты по снижению случаев СД de novo получены в исследовании VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation). У пациентов, лечившихся валсартаном, риск СД-2 был ниже на 23% по сравнению с лицами, принимающими амлодипин [23].

В таблице 3 суммированы метаболические эффекты различных АГП.

Комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ): актуальность применения Д в составе комбинированных препаратов

Известно, что главной задачей лечения пациентов с АГ является максимальное снижение суммарного риска ССО. Следовательно, важнейшим условием эффективной АГТ является адекватный контроль АД, т.е. достижение его целевого уровня, которое имеет разное значение у различных групп (гр.) пациентов. Если в общей гр. это значение составляет < 140/90 мм рт.ст., то при СД и поражении почек рекомендуется снижение АД < 130/80 мм рт.ст. [24]. Особенно тяжело достичь эффективного контроля АД у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском ССС [25]. Это связано с тем, что в развитии АГ участвуют несколько патогенетических механизмов: активация симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, нарушение реабсорбции натрия с задержкой жидкости в организме, изменением транспорта ионов [32]. Для эффективного снижения АД у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями часто необходимо применение комбинированной АГТ. По результатам

Таблица 2

Метаболические эффекты различных доз Гхт [35]

Параметр, ммоль/л	Плацебо	Гхт, 3 мг	Гхт, 6 мг	Гхт, 12,5 мг
Натрий	-1,10	-1,60	0	-0,60
Калий	-0,12	-0,09	-0,02	-0,19
Магний	0	-0,10	0,02	0,02
Мочевая кислота	-1,20	9,20	10,3	36,80
Глюкоза	-0,03	0,04	-0,21	0,12

Примечание: $p < 0,05$.

крупных, клинических исследований достижение целевых уровней АД в большинстве случаев возможно только на фоне ≥ 2 препаратов. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) число таких пациентов составило 45%, ALLHAT – 62%, INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) – 80%, LIVE – 92% [14,22,28,33].

В настоящее время достаточно хорошо известны оптимальные комбинации АГП. К ним относятся ИАПФ + Д; БРА + Д; ИАПФ + АК; БРА + АК; АК + Д; β -АБ + Д; β -АБ + α -АБ. Однако для некоторых из вышеперечисленных комбинаций определение “рациональность” нуждается в некоторых оговорках. Согласно рекомендациям ВНОК по АГ применение комбинации β -АБ + Д возможно только при использовании в качестве β -АБ небиволола, биспролола или карведилола и по возможности рекомендуется избегать назначения данной комбинации у пациентов с метаболическими нарушениями и высоким риском развития СД [24]. Такая “оговорка” сделана исходя из выводов многих крупных исследований.

Результаты последних работ заставляют задуматься о целесообразности применения Д в составе комбинированной терапии для лечения АГ у пациентов с высоким риском ССС. Комбинация β -АБ + Д имеет негативные метаболические эффекты. Например, в исследовании ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) сравнивались два вида лечения: β -АБ (атенолол) + Д (Гхт) и БРА (кандесартан) + АК (фелодипин). Оба режима терапии имели хороший антигипертензивный эффект. Однако на фоне приема β -АБ + Д отмечены неблагоприятные метаболические сдвиги: повышение содержания инсулина, ХС ЛНП, ТГ, снижение ЛВП. В группе Гхт + атенолола чаще регистрировали СД-2 [26].

Сравнивали два режима АГТ: “старый” (β -АБ + Д) и “новый” (АК + ИАПФ) в исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). Изучали влияние двух режимов терапии на первичную конечную точку — суммарную частоту развития нефатального ИМ, включая, так называемый, немой ИМ, и фатальной ИБС. Вторичными конечными точками были общая летальность, сердечно-сосудистая летальность, частота развития МИ, всех коронарных событий, всех ССС, необходимость хирургической реваскуляризации, развитие СД. В исследовании были

Таблица 3

Метаболические эффекты АГП

	ОХС	ТГ	Глюкоза	ХС ЛВП	ИР
ИАПФ	0	0	0	0	0/↓
Д	↑	↑	↑	↓	↑
β-АБ	↑	↑	↑	↓	↑
α-АБ	0/↓	↓	↓	↑	↓
АК	0	0	0	0	0
БРА	0	0	0	0	0/↓
АИР	0	0	0/↓	0	↓

Примечание: ↓ – снижают, 0 – нейтральны, ↑ – повышают.

включены 19527 больных АГ в возрасте 40–79 лет без коронарных событий в анамнезе, имеющих ≥ 3 ФР. В результате исследования отсутствовали достоверные различия в частоте наступления первичной конечной точки между гр. Однако терапия в гр. амлодипин + периндоприл привела к снижению ряда вторичных конечных точек, а именно на 30% снизилось число новых случаев СД-2, общая летальность – на 11%, число всех ССС и случаев реваскуляризации миокарда – на 16% [27].

С другой стороны, более раннее исследование INVEST не выявило каких-либо различий в частоте кардиальных и церебральных осложнений между двумя стратегиями АГТ: верапамил + трандолаприл с одной стороны и ателолол + Гхт с другой [28].

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что в этих исследованиях в качестве β-АБ назначали “старый” препарат – ателолол, который по данным ряда мета-анализов не уменьшал общую и сердечно-сосудистую смертность по сравнению с плацебо и оказывал прогностически неблагоприятное действие [29]. Очевидно, что при назначении комбинации β-АБ + Д происходит суммирование отрицательных метаболических эффектов, что не позволяет применять эту комбинацию в качестве препаратов первого выбора у пациентов с АГ и метаболическими нарушениями.

В настоящее время одной из наиболее часто назначаемых комбинаций АГП является ИАПФ + Д. Представлен достаточно широкий ряд препаратов с фиксированными дозами ИАПФ + Д. Высокая эффективность и безопасность такой комбинации отмечена в рекомендациях ВНОК и ЕОК [12,24]. Однако результаты недавно опубликованного исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) вполне возможно заставят пересмотреть эти положения. В конце марта 2008г были доложены окончательные результаты исследования ACCOMPLISH, в котором 11462 пациентов с АГ, и признаками поражения органов-мишеней или с сопутствующими ССЗ и почечными заболеваниями были рандомизированы в 2 гр. Одна гр.

получала комбинацию амлодипин + бенazeприл, вторая – комбинацию бенazeприл + Гхт. Доза амлодипина титровалась до 10 мг/сут., бенazeприла до 40 мг/сут., Гхт до 25 мг/сут. Исследование продолжительностью 36 мес. показало, что комбинация ИАПФ + АК достоверно лучше влияет на большинство конечных точек: сердечно-сосудистую смертность и ССЗ, ИМ, МИ, снижение частоты процедур реваскуляризации [30].

К рациональным комбинациям относится также сочетание АК + Д. Однако оно отнесено к списку рациональных в рекомендациях ВНОК только в 2004г. В настоящее время эти препараты не имеют лекарственных форм в виде фиксированных комбинаций. Совместное применение этих препаратов и их влияние на метаболический профиль малоизучены.

Конечно, окончательно решить вопрос о том, чего же больше, пользы или вреда, от назначения Д в составе комбинированной АГТ для лечения АГ в настоящее время невозможно. Многие годы Д доказывали свою эффективность и пользу, являясь препаратами первого выбора для лечения АГ. В частности, мета-анализ крупномасштабных исследований эффективности АГТ Д выявил снижение риска развития МИ на 38%, ИБС – на 16% [31]. В рамках метаболической теории обсуждается вопрос о целесообразности использования этих препаратов для лечения пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Вполне возможно, что через некоторое время отношение к Д будет пересмотрено кардинально, в сторону уменьшения их значимости в лечении АГ с сопутствующими ФР.

Заключение

Таким образом, в реальной клинической практике у пациентов все чаще встречается сочетание метаболических ФР, что, безусловно, имеет негативное прогностическое значение в плане развития ССЗ и ССО. С этой точки зрения метаболические эффекты АГП имеют прогностическое значение, поскольку, с одной стороны, достижение целевого уровня требует увеличения дозы препаратов, с другой стороны, увеличение дозы увеличивает частоту возможных побочных эффектов.

У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и метаболическими нарушениями АГП первого выбора являются ИАПФ, БРА и АК. При необходимости назначения комбинированной терапии наряду с безопасными комбинациями – ИАПФ + АК, БРА + АК, также могут использоваться комбинации, в состав которых входит Д в низких терапевтических дозах, которые благоприятно влияют на прогноз за счет выраженного антигипертензивного действия.

Литература

1. Оганов Р.Г. Концепция факторов риска как основа профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Врач 2001; 7: 3-6.
2. WHO/FAO. Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Technical Report Series no. 916. WHO, Geneva, 2003.
3. Scherer PE. Adiponectin: its multiple roles. Diabetes UK, Diabetic Medicine 2006; 23(Suppl.4): 43.
4. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. J Atheroscler Thromb 2004; 11(5): 265-70.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case – control study). Lancet 2004; 364: 937-52.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 339: 229-34.
7. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. Eur Heart J 2004; 25(21): 1880-90.
8. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999; 354: 617-21.
9. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricaemia in hypertension, cardiovascular disease, end renal disease. AM J Kidney Dis 1999; 33: 225-34.
10. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. Curr Hyperten Rep 2001; 3:184-9.
11. Goya Wannamethee S. Serum Uric Acid Is Not an Independent Risk Factor for Coronary Heart Disease. Curr Hyperten Rep 2001; 3:190-6.
12. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC). Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии. РФК 2008; 2: 93-123.
13. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). Lancet. 2000; 356: 366-72.
14. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
15. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. New Engl J Med 2000; 342: 905-12.
16. Oparil S, Weber M. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: W.B.Saunders Company 2000.
17. HOPE study investigators Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145-53.
18. CAPPP. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the captopril prevention project (CAPPP) randomized trial. Lancet 1999; 353: 611-6.
19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Из-во МИА. Москва 2006; 225-6.
20. Sanjuliani AF, Francischetti EA, Genelhu de Abreu V. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma rennin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in qbese hypertensive patients. J Clin Basic Cardiol 2004; 7: 19-25.
21. Kaan E, Zeigler D, Frohly P, et al. Effect of moxonidine and agmatine on glucose metabolism. Cardiovasc Risk Factors 1996; 5: 331-8.
22. Dahlov B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. Lancet 2004; 363:1198-204.
24. Третий пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Национальные клинические рекомендации. Москва "Силиция-Полиграф" 2008; 20-56.
25. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. Пособие для врачей. Под редакцией Оганова Р.Г., Мамедова М.Н. Из-во Медицинская книга. Москва 2007; 49-56.
26. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). Hypertension 2003; 21: 563-74.
27. Dahlof B, Sever P, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomized controlled trial. Lancet 2005; 366: 895-906.
28. Pepine C, Handberg EM, Cooper-deHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805-16.
29. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364: 1684-9.
30. Jamerson KA, on behalf of the ACCOMPLISH investigators. Avoiding cardiovascular events in combination therapy in patients living with systolic hypertension. American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.
31. 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 unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.
32. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. Из-во Универсум Паблицинг. Москва 2005; 8-28.
33. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
34. Jounela AJ, Lilij M, Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. Blood Press 1994; 3(4): 231-5.

Поступила 24/02-2009