

Включение тиазидного диуретика в комбинированную антигипертензивную терапию целесообразно

В.И. Маколкин

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Adding a thiazide diuretic to combined antihypertensive therapy is clinically reasonable

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. Moscow, Russia

В статье рассматриваются основания для включения тиазидных (и тиазидоподобных) диуретиков (тД) в состав комбинированной терапии при артериальной гипертонии на примере комбинации β -адреноблокатора (β -АБ) бисопролола и тД гидрохлортиазида. Подчеркивается необходимость включения тД в дозы, не вызывающих нарушение толерантности к глюкозе и не оказывающих неблагоприятное действие на липидный профиль. На примере препарата Лодоз® подчеркивается целесообразность наличия различных доз β -АБ в комбинации с тД, что расширяет возможности врача при назначении комбинированной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная комбинированная терапия, тиазидные диуретики.

The article describes the reasons for including thiazide and thiazide-like diuretics into combined antihypertensive therapy, with a combination of a beta-adrenoblocker (BAB) bisoprolol and a thiazide diuretic (TD) hydrochlorothiazide as an example. Diuretics should be administered in the doses not affecting glucose tolerance and lipid metabolism. Using Lodoz® medication as an example, the author stresses the need for combining D with various BAB doses, which could increase therapeutic potential while administering combined antihypertensive therapy.

Key words: Arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, thiazide diuretics.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — эссенциальная артериальная гипертония (АГ) в настоящее время является одним из наиболее широко распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и выявляется у 25–30 % взрослого населения промышленно развитых стран мира. Эпидемиологические исследования, проведенные в России в течение последних 20 лет, также свидетельствуют о большой распространенности ГБ. По данным довольно представительной выборки, стандартизованная по возрасту распространенность АГ — артериальное давление (АД) > 140/90 мм рт.ст., среди мужчин составила 39,2 %, среди женщин — 41,1 % [1]. С возрастом распространенность АГ возрастает, при этом до 40-летнего возраста АГ чаще встречается у мужчин, а после 50 лет — у женщин. За последние 20 лет в России отмечается также рост распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и мозгового инсульта (МИ), являющихся основными осложнениями ГБ. По результатам, полученным рабочей группой ВОЗ, Россия по смер-

тности от этих заболеваний, к сожалению, занимает одно из первых мест в мире. Среди мужчин в возрасте 45–57 лет 87,5 % случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) приходится на ИБС и МИ, а доля этих заболеваний в структуре общей смертности (ОС) занимает 40,8 %. У женщин того же возраста доля ИБС и МИ в структуре смертности от ССЗ равна 85 %, а в структуре ОС — 45,4 % [2]. В связи со сказанным, внедрение современных подходов в реальную клиническую практику приобретает большое социальное значение.

В настоящее время при лечении АГ следует руководствоваться “Рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии” Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов, принятыми в 2007г, а также третьим пересмотром отечественных Рекомендаций, принятых в 2008г.

Целью лечения АГ является достижение максимальной степени снижения общего риска ССЗ и смертности. Один из путей достижения этой

цели – проведение адекватной антигипертензивной терапии (АГТ).

Диуретики (Д) используются при лечении АГ значительно дольше, нежели остальные препараты – с конца 50-х годов, когда были синтезированы первые тиазидные диуретики (тД), эффективные при приеме per os: хлортиазид, а затем более мощный Д – гидрохлортиазид (Гхт). Затем появился тиазидоподобный диуретик хлорталидон, а в начале 70-х годов – индапамид. В 60-е годы Д использовались чаще всего в комбинации с существующими тогда основными антигипертензивными препаратами (АГП) – резерпином, метилдопой, гуанетидином, гидралазином. Были созданы комбинированные препараты, обязательным компонентом которых был Гхт. Примером этого является классическая комбинация резерпина, Гхт и гидралазина. Однако со временем стало ясно, что Д сами по себе являются мощными АГП и могут использоваться для длительной терапии АГ.

Тиазидные Д (Гхт, хлорталидон) вначале назначали в сравнительно больших дозах (< 50 мг/сут.), однако достаточно быстро стало известно, что меньшие дозы (25 мг, и 12,5 мг/сут.) обладают хорошим антигипертензивным действием, но не вызывают возможных побочных эффектов в виде гипокалиемии, что наблюдается при назначении больших доз. Кроме Гхт и хлорталидона стал широко использоваться тиазидоподобный препарат индапамид в обычной и пролонгированной формах.

Основные исследования антигипертензивной активности Д были выполнены в конце 80-х – начале 90-х годов. В известном исследовании TOMHS (Treatment of mild hypertension study), в котором участвовали 902 пациента в возрасте 45–69 лет с I степенью (ст.) повышения АД: диастолическое АД (ДАД) – в пределах 90–99 мм рт.ст. или же с предшествующей АГТ (принимались во внимание величины ДАД равные 85–99 мм рт.ст.). Несколько групп пациентов ежедневно получали β-адреноблокатор (β-АБ) ацебутолол (400 мг), антагонист кальция (АК) амлодипин (5 мг), тД хлорталидон (15 мг), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) эналаприл (5 мг), α-блокатор доксазозин (1–2 мг) или плацебо. Лечение проводилось на фоне немедикаментозной терапии: уменьшение потребления поваренной соли, повышение физической нагрузки, снижение общего калоража пищи. Можно было бы спорить относительно этичности назначения плацебо больным АГ, однако к этому следует относиться как к свершившемуся факту. Спустя 4 года от начала исследования у больных, лечившихся различными АГП, отмечалось достоверное по сравнению с группой плацебо снижение АД, что сочеталось с уменьшением количества сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с 5,1 % (группа плацебо) до 3,9 % (активное лечение). Следует отметить, что лишь один препарат – Д хлорталидон достовер-

но по сравнению с плацебо уменьшал массу миокарда левого желудочка [3]. Д показали себя как высокоэффективные АГП во многих других исследованиях. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) у 4736 больных >60 лет было показано, что назначение хлорталидона при АГ снижало на 36 % риск развития МИ, на 27 % риск нефатального инфаркта миокарда (ИМ)+коронарная смерть. Большие ССО уменьшались на 32 %. Активная терапия хлорталидоном сокращала необходимость кардиохирургических вмешательств у лиц < 75 лет [4]. Высокая антигипертензивная активность Д была продемонстрирована в других исследованиях – STOP-Hypertension (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension) [5], MRC (Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults) [6].

С появлением новых АГП (ИАПФ и разнообразных АК) интерес к Д, как АГП, несколько снизился, однако последующий ход событий вновь вернул его. Этому способствовал накопленный клинический опыт, а также результаты крупных сравнительных исследований.

Свою высокую эффективность подтвердил хлорталидон в масштабном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [7], одной из целей которого было выяснение наличия у афроамериканцев и жителей Карибского бассейна (испаноговорящих мулатов) чувствительности к различным препаратам, о чем сообщалось в публикации [8], посвященной роли расового и этнического факторов в клинических исследованиях. Следует заметить, что Wright JT являлся одним из организаторов исследования ALLHAT, а также был участником группы авторов при составлении Рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (7-й доклад Объединенного национального комитета США) (JNS-VII). Для этого в исследование ALLHAT были включены 10500 афроамериканцев из Канады, США и стран Карибского бассейна, а также 8 тыс. испаноговорящих мулатов; всего же в исследовании участвовали 33357 пациентов > 55 лет с АГ и, как минимум, одним из факторов риска (ФР) ИБС. Если на терапии хлорталидоном, лизиноприлом или амлодипином не достигалось целевое АД, то добавлялись резерпин, атенолол, гидралазин. В результате исследования, продолжавшегося 4–8 лет, установлено, что частота МИ и сердечной недостаточности (СН) у принимавших ИАПФ оказалась большей, нежели у лечившихся хлорталидоном. Обнаружены были также значительные различия в профилактической эффективности ИАПФ у мужчин и женщин, у которых он вызывал достоверное снижение частоты любого сердечно-сосудистого события на 17 % по сравнению с хлорталидоном. Была отмечена более высокая эффективность хлорталидона у афроамериканцев и испано-

говорящих мулатов. В то же время частота вновь развившегося сахарного диабета (СД-2) у лиц, принимавших Д, была большей по сравнению с лицами, лечившимися ИАПФ — 11,6 % и 8,1 % соответственно. В то же время в исследовании ANBP2 (Australian National Blood Pressure study 2), в котором участвовали лица белой расы, было показано, что частота всех изучаемых сердечно-сосудистых событий или случаев смерти в группе пациентов, получавших ИАПФ эналаприл, была недостоверно ниже, чем у принимавших Д Гхт [9]. ИАПФ значительно превосходил Д в отношении профилактики ИМ — относительный риск (ОР) составил 0,68. В то же время эналаприл значительно уступал Гхт в отношении вероятности развития МИ, особенно фатального (ОР=1,91). В мета-анализе Psaty BM 2003 продемонстрировано, что при длительной терапии Д у больных АГ достоверно снижаются риск развития МИ на 34–51 %, ИБС и застойной СН на 42–83 %, а также смертность от сердечно-сосудистых причин на 22–24 % [10].

Высокая эффективность Д способствовала появлению большого числа комбинированных препаратов, включающих тот или иной тД. Практически все классы АГП сочетались с Гхт, хлорталидоном или индапамидом.

Длительное время использовалась весьма популярная комбинация β-АБ (гидрофильного атенолола) в сочетании с тД (хлорталидоном или Гхт), показавшая свою высокую антигипертензивную эффективность. Однако выполненные в последующем крупномасштабные исследования [11–14] отметили более низкую эффективность данной комбинации как в отношении вторичных точек, так и по влиянию на метаболизм глюкозы и на уровень липидов, несмотря на равную степень антигипертензивного эффекта. Несомненно на такие результаты повлиял, вероятно, не слишком удачный выбор гидрофильного β-АБ атенолола, но и возможное влияние на углеводный обмен достаточно высоких доз Д: Гхт назначали в дозах 12,5–25 мг/сут.). В обзоре Mancía G, et al. [15] связывают вероятность развития СД-2 с использованием в качестве АГП Д и β-АБ; заметим, что анализируются исследования, в которых использовали атенолол и Д в дозах 12,5 мг/сут. и более. В связи с этим возникает вопрос: зависит ли вероятность развития СД-2 от дозы применяемого Д? Этот вопрос разбирается в публикации Недогоды С.В. [16], в которой приведены результаты исследования, анализирующего влияние Д на углеводный и минеральный обмены в зависимости от применяемой дозы [17], показавшего, что лишь доза Гхт 6 мг/сут. является метаболически нейтральной для уровня гликемии. В исследовании STAR (The Study of Trandolapril/Verapamil SR And Insulin Resistance) [18] было продемонстрировано, что комбинация лозартана (100 мг/сут.) и Гхт (25 мг/сут.) усугубляет нарушение толерантности к глюкозе

и повышает содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с метаболическим синдром и АГ в отличие от метаболической нейтральности комбинации ИАПФ + АК (трандолаприл 4 мг+верапамил SR 240). В исследовании TRAVEND (Effect of two antihypertensive combination on metabolic control in type 2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomized double-blind study) [19] сравнение комбинации ИАПФ + АК (трандолаприл + верапамил SR) с комбинацией ИАПФ + Д (эналаприл+Гхт — 12,5мг/сут.) показало, тиазид-содержащая комбинация повышает уровень глюкозы крови и HbA1c у больных СД-2. В исследовании отмечено ухудшение гликемического профиля у больных АГ и СД-2 при 12-недельном назначении атенолола и хлорталидона в дозе 25 мг/сут. [20].

Определение метаболически нейтральной дозы тД (Гхт) поставило вопрос о целесообразности применения комбинации β-АБ+Д в лечении больных АГ, в т.ч. в начале терапии, а также у лиц с метаболическими нарушениями. Результаты многих вышеупомянутых исследований привели к тому, что в Европейских рекомендациях по АГ [21] сочетание β-АБ+Д не фигурирует в числе предпочтительных комбинаций. Между тем, на фармацевтическом рынке присутствуют иные комбинации, нежели атенолол+хлорталидон (Гхт), имеющие достаточно хорошую доказательную базу и не обладающие всеми негативными свойствами, присущими вышеуказанной комбинации (атенолол+Д). Это относится, в частности, к фиксированной комбинации высокоселективного β-АБ 2-го поколения бисопролола (2,5/5/10 мг/сут.) и низкой дозы Гхт (6,25 мг/сут.) — Лодоз® (НИКОМЕД).

Бисопролол, как одна из составных частей Лодоза®, имеет хорошую доказательную базу. Есть несколько сравнительных исследований эффекта бисопролола у больных АГ. В двойном слепом, рандомизированном исследовании BISOMET (Bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study) [22] 87 больных АГ получали либо 10 мг/сут. бисопролола, либо 100 мг/сут. метопролола тартрата однократно. Эффекты препаратов в отношении систолического АД (САД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на фоне ФН через 3 и 24 ч после приема препаратов сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 ч после приема эффект бисопролола значимо превосходил эффект метопролола, хотя через 3 ч существенных различий в действиях препаратов не отмечено. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93 %) был выше, чем у метопролола (53–66 %). Пришли к выводу, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Это сопровож-

далось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicentre Study) [23] сравнивались антигипертензивная активность бисопролола и атенолола у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (80 % случаев), нежели атенолол (52 %). Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивали с эффектом дигидропиридиновых АК. В рандомизированном, двойном слепом, 8-недельном исследовании [24] больные АГ пожилого возраста получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут. или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Было установлено, что по антигипертензивному действию бисопролол существенно превосходит нифедипин. Эти данные еще раз подчеркивают возможность назначения β -АБ лицам пожилого возраста с целью снижения АД. В другом исследовании [25] сравнивалась выраженность антигипертензивного действия бисопролола у молодых (< 60 лет) и пожилых людей (> 60 лет). Значимых различий не обнаружено, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых – 83,8 % vs 76,1 %. Большее число пожилых пациентов реагировало на низкие дозы препарата – 60 % vs 53,7 %. Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых существенно не отличалась.

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер. Установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут. САД снижалось на 10 %, 14 %, 20 % соответственно. По мере увеличения дозы выросло количество пациентов с ДАД < 90 мм рт.ст. Комбинация бисопролола с Д имеет также достаточную доказательную базу. В середине 90-х годов были выполнены 4 ключевых, крупномасштабных, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследования, в которых участвовали 1600 больных АГ I и II степенями повышения АД [26]. В многофакторном исследовании участвовали 512 пациентов, в течение 12 недель получавших плацебо, монотерапию бисопрололом в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг и 40 мг в сутки, монотерапию Гхт в дозах 6,25 мг или 25 мг в сутки, а также комбинированную терапию бисопролол + Гхт в различных сочетаниях доз (12 комбинаций) [27]. Эффект определяли как снижение ДАД в положении сидя через 24 ч после приема препарата до < 90 мм рт.ст. Частота антигипертензивного эффекта при приеме комбинации 2,5 мг/сут. бисопролола и 6,25 мг/сут. Гхт была у 61 % пациентов, при приеме 5 мг/сут. бисопролола в комбинации с 6,25 мг/сут. Гхт – у 73 %, увеличение дозы бисопролола до 10 мг/сут. увеличивало число лиц, ответивших на терапию до 80 %. Другое исследование, в котором участвовали 547 больных АГ, подтвердило антигипертензивный эффект комбинации

[28]. Важным результатом явилось то, что добавление Гхт в дозе 6,25 мг/сут. к бисопрололу усиливало эффект одного бисопролола на 13–20 % в зависимости от дозы последнего. Аддитивный характер эффекта комбинации препаратов наблюдался при всех дозах бисопролола. Наконец, эффект сохранялся в течение всего 24-часового междозового интервала. Эффект комбинации 5 мг бисопролола + 6,25 мг Гхт – Лодоз® был стабильным и не зависел от возраста, пола, расы больных и их отношения к курению. Обращает внимание эффективность Лодоза® у афроамериканцев и пожилых больных, которые обычно не столь чувствительны к одним β -АБ. Ряд исследований были посвящены сравнению комбинации бисопролол+Гхт с другими АГП. В двух работах [29,30] сравнивали эффект Лодоза® с эналаприлом и амлодипином. Оба исследования были рандомизированными, с двойным слепым контролем, с параллельным участием групп больных и повышением доз препаратов для сравнения эффектов Лодоза® (бисопролол – 2,5, 5 или 10 мг 1 раз в сутки), эналаприла (5 или 10 мг 1 раз в сутки и 10 мг 2 раза в сутки; а также 20 мг 2 раза в сутки) и амлодипина (2,5, 5 или 10 мг 1 раз в сутки). Исследование [29] продолжалось суммарно 18 недель (нед.) (n=218), исследование [30] – 23 нед. (n=323). Было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и Гхт может снижать АД значительно, чем монотерапия высокими дозами компонентов комбинации. После 18 нед. применения Лодоза®, амлодипина, эналаприла и плацебо среднее снижение САД составило –14,5/-12,7 мм рт.ст., –11,8/-9,9 мм рт.ст., –9,8/-9,0 мм рт.ст. и –1,1/-1,9 мм рт.ст., соответственно. Снижение ДАД у больных, получавших комбинацию, было достоверно больше, нежели при приеме эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта – снижение ДАД до $\leq$ 90 мм рт.ст. или на $\geq$ 10 мм рт.ст. по сравнению с исходным, при приеме комбинации (Лодоз®) [29] амлодипина и эналаприла составила 84 %, 70 % и 52 %, соответственно. В исследовании [30] эти величины равнялись 71 %, 69 % и 45 % соответственно. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [31] в течение 10 нед. сравнивались Лодоз® (бисопролол в различных комбинациях, Гхт 6,25 мг) и лозартан (50 и 100 мг) или лозартан 50 мг+Гхт 12,5 мг у 75 больных АГ: 4 нед. – титрование дозы, 6 нед. – стабильная терапия. Лодоз® снижал САД значительно больше, чем лозартан/лозартан+Гхт – –14,2 и –6,5 мм рт.ст., соответственно. Только Лодоз® снижал ЧСС, лозартан/лозартан+Гхт не влияли на этот показатель. К концу исследования среднее изменение среднесуточного ДАД при назначении Лодоза® было значительно больше (–11,0 мм рт.ст.), чем при применении лозартана/лозартан+Гхт (–5,8 мм рт.ст.). Применение Лодоза® не вызывает неблагоприятные метаболические

эффекты, типичные для Д и некоторых β-АБ, в частности, гипокалиемию, гиперхолестеринемию, гиперурикемию, гипергликемию. Низкодозовая комбинация бисопролола+Гхт может рассматриваться как стартовая терапия при АГ, в особенности у лиц с высокой ЧСС, а также при одновременном наличии стабильной стенокардии, и у больных, перенесших острый ИМ. Естественно, при необходимости к терапии

Лодозом® можно добавлять АК и ИАПФ, равно как и блокаторы рецепторов к ангиотензину II. Следует более критично отнестись к Европейским рекомендациям по лечению АГ 2007, рассматривающих комбинацию β-АБ+Д как нерациональную. Не будет лишним повторение, что подобная рекомендация базируется на исследованиях, в которых использовалась комбинация ателолола и Д, отнюдь не в низкой дозе.

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профил забот укреп здор 2001; 2: 3–7.
2. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3), ч.1: 10–4.
3. Neuton JD, Grimm RH, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. JAMA 1993; 270: 713–24.
4. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by anti-hypertensive drug treatment in older person with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
5. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281–5.
6. Medical research council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. BMJ 1985; 291: 97–104.
7. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981–97.
8. Taylor AL, Wright JT. Importance of Race/Ethnicity in Clinical Trials. Lesson From the African-American Heart Failure Trial (A-HeFT), the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), and the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT). Circulation 2005; 112: 3654–66.
9. Sleight P, Yusuf S. New evidence on the importance of rennin-angiotensin system in the treatment of higher-risk patients with hypertension. J Hypertens 2003; 21(9): 1599–608.
10. Psaty BM. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as a first line agents. A Network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534–44.
11. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimes of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
12. Dahlof D, Devereux RB, Kjeldsen, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). Lancet 2002; 359: 995–1003.
13. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST). JACC 1998; 32: 1228–37.
14. Mercuri M, Henning M, Zanchetti A, et al. Several articles presenting the different aspects of ELSA. Blood Press 1996; 5(Suppl 4): 20–52.
15. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. J of Hypertens 2006; 24: 3–10.
16. Недогода С.В. Комбинированная антигипертензивная терапия: есть ли шансы у ЛОДОЗА? Фарматека 2008; 15: 9–14.
17. Jounela AJ, Lilya M, Lumme J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effect. Blood Press 1994; 3(4): 231–5.
18. Sarafidis P, Barkis GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. Diabetes care 2006; 29: 1167–9.
19. Fernandez JG, Rodriguez-Perez JC, Garrido J, et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. J Hum Hypertens 2001; 15: 849–56.
20. Schneider M. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low dose and chlortalidone in hypertensive type 2 diabetes. J Hypertens 1996; 14: 669–77.
21. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. J of Hypertens 2007; 25: 1105–87.
22. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987; 8: 103–13.
23. Buhtel FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). J Hypertens 1986; 4: 144–6.
24. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. Eur Heart J 1987; 8(Suppl.M): 65–9.
25. Van der Ven LM. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs. Clin Drug Invest 1997; 1: 16–22.
26. Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. Rev Contemp Pharmacother 1997; 8: 55–67.
27. Frishman WH, Brizzynski BS, Coulson LR, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension: treatment with Bisoprolol and Hydrochlorothiazide. Arch Intern Med 1994; 154: 1461–8.
28. Frishman WH, Burris Jf, Mroczek WJ, et al. First-line therapy with low-dose Bisoprolol fumarate and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. J Clin Pharmacol 1995; 35: 182–8.
29. Neutel JM, Rolf CN, Valentine SN, et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of Bisoprolol/6,25 HCTZ versus Amlodipine, Enalapril and placebo. Cardiovasc Rev Rep 1996; 17: 33–45.
30. Prisant LM, Weir MR, Papademetriou V, et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J 1995; 130: 359–66.
31. Papademetriou V, Neutel JM, Narayan P, et al. Comparison of Bisoprolol and low-dose Hydrochlorothiazide combination with Losartan, alone or in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. CVR R 1998; 1–8.

Поступила 21/11-2008