Возможности безопасной комбинированной терапии у лиц с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом: исследование STAR–LET

Н.Ш. Загидуллин, Ш.З. Загидуллин
ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Резюме

В последнее время широко дискутируется вопрос о способности диуретиков у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом при длительном приеме ухудшать метаболический профиль и вызывать развитие сахарного диабета тип 2. В исследовании STAR было показано существенное превосходство фиксированной комбинации трандолаприл + верапамил СР (Т/В, препарат «ТАРКА») над комбинацией блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) лозартана и гидрохлортиазида (Л/Г) в отношении влияния на гликемический профиль и риск возникновения сахарного диабета у данной категории лиц. Часть пациентов, набранных в исследование STAR, приняла участие в его 6-месячном продолжении — проекте STAR–LET, в котором терапия пациентов, изначально получавших Т/В, была оставлена без изменений, в то время как пациенты, получавшие в первом исследовании Л/Г, были переведены на Т/В. В группе больных, постоянно принимавших Т/В, при глюкозотолерантном тесте уровень двухчасового сахара в конце исследования не изменился по сравнению с началом STAR (7,7 ± 2,4 против 8,1 ± 3,3, $p > 0,05$) и значительно улучшился у тех, кто был переведен с Л/Г на Т/В (8,5 ± 3,0 против 7,2 ± 2,3, $p < 0,001$). Таким образом, исследование STAR–LET показало у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом не только метаболическую нейтральность комбинированного препарата «ТАРКА», но и способность восстанавливать ухудшенный гликемический профиль,нарушенный в ходе приема тиазидсодержащей комбинации.

Ключевые слова: метаболический синдром, гликемический профиль, метаболическая нейтральность, трандолаприл.

Safe combination therapy in patients with hypertension and metabolic syndrome: the STAR-LET study

N.Sh. Zagidullin, Sh.Z. Zagidullin
Bashkiria State Medical University of Health Care of Roszdrav , Ufa

Resume

Unfavorable metabolic effects and possible diabetes type 2 development in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome taking diuretics over a long period of time are under discussion. According to the results of the STAR study fixed-dose combination drug «TARKA» trandolapril + verapamil CP (T/V) had a definite advantage over combination therapy with angiotensin II receptor antagonists (ARA) lozartan and hydrochlorthyazide (L/H) considering glycemia control and the risk of diabetes development. A sample of patients included in STAR study took part in a 6-month-long project STAR–LET. Those who were prescribed for the T/V therapy initially continued this treatment, and the ones taking L/H began T/V therapy. The results of oral glucose tolerance test (the 2 hour glucose level) are the following: the glucose level did not change significantly in the group of patients taking T/V from the beginning of the STAR study as compared to the initial level (7,7 ± 2,4 vs 8,1 ± 3,3, $p > 0,05$), and it improved in subjects taking T/V after L/H therapy (8,5 ± 3,0 vs 7,2 ± 2,3, $p < 0,001$). Thus, STAR–LET study showed benefits of «TARKA» in subjects with metabolic syndrome and arterial hypertension — its metabolic neutrality as well as its ability to improve impaired glucose tolerance resulting from thiazide diuretic therapy.

Key words: metabolic syndrome, glycemia, metabolic neutrality, trandolapril.

Статья поступила в редакцию: 01.12.08. и принята к печати: 12.12.08.

Артериальная гипертензия (АГ) является весьма частым патологическим состоянием, и её распространенность в Российской Федерации доходит до 40% [1, 4]. Достижение целевых уровней артериального давления (АД) с помощью антигипертензивных препаратов позволяет снизить смертность от инсульта головного мозга на 35–40% и ИБС — на 20–25% [12]. Эффективность всех антигипертензивных средств колеблется от 40 до 60% [16], поэтому в последнее время основное внимание уделяется не только их антигипертензивному действию, но также побочным эффектам и осложнениям проводимой терапии. Как известно, ухудшение контроля гликемии ассоциируется с более высоким риском смерти, а наличие метаболического синдрома (МС), одним из проявлений которого является инсулинорезистентность, повышает риск развития сахарного диабета (СД) в 6 раз и осложнений гипертонической болезни в 3 раза. В то же время до 1/3 больных с АГ имеют МС [23], а 40% людей с АГ даже без ожирения — инсулинорезистентность [8], что делает проблему контроля уровня гликемии у данной группы весьма актуальной.

Как известно, в терапии АГ разрешены для использования 7 классов антигипертензивных препаратов: тиазидные и тиазидоподобные диуретики, бета-адреноблокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК),

блокаторы рецептов к ангиотензину (БРА), агонисты имидазолиновых рецепторов, α-адреноблокаторы. До сих пор по Европейским и Американским рекомендациям по ведению больных с АГ диуретики являются препаратами выбора и назначаются чрезвычайно широко [10, 18]. Однако в последнее время широко исследуется способность тиазидных диуретиков ухудшать метаболический профиль и способствовать развитию СД тип 2 [13, 22]. В частности, данный эффект был показан в крупном метаанализе Taylor E. et al. (2006) на 74816 участниках, в котором было установлено, что при приеме тиазидных диуретиков относительный риск развития СД среди пожилых женщин увеличивается на 20%, среди молодых — на 45 %, а среди мужчин — на 36% в сравнении с теми, кто не принимал препараты этого класса.

С другой стороны, в более чем 70% случаев при АГ для достижения оптимального уровня АД требуется комбинированная терапия [3], и использование фиксированных сочетаний в одной таблетке вместо двух отдельных способно к тому же значительно улучшить приверженность больных к лечению [11]. Ранее считалось, что комбинация блокатор ренин-ангиотензиновой системы РААС (иАПФ или БРА) + диуретик является оптимальной для лечения больных с сопутствующим метаболическим синдромом и ожирением, так как предполагалось, что в данной комбинации ингибитор ангиотензиновой системы должен был нейтрализовать отрицательный гликемический эффект диуретиков. Однако результаты последних исследований ACCOMPLISH, STAR, STAR–LET не подтвердили данную гипотезу.

Как в международной, так и в российской печати уже опубликованы результаты исследования STAR (Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance) [2, 6]. Это рандомизированное контролируемое исследование (рис.1) было разработано для сравнения эффектов фиксированной комбинации иАПФ трандолаприла и недигидропиридинового АК верапамила СР («Тарка», Эбботт) и БРА лозартана + диуретик гидрохлортиазид (ГХТЗ) на толерантность к глюкозе у пациентов с АГ и МС. В этом исследовании 240 больных были рандомизированы для лечения фиксированными комбинациями трандолаприл/верапамил СР (Т/В) и лозартан/гидрохлортиазид (Л/Г) с целью достижения оптимального уровня систолического артериального давления (САД) < 130 мм рт. ст. на период 52 недель (в среднем 49,9 ± 13,5). Основными критериями включения были возраст 21 год и старше, наличие МС, уровень глюкозы крови натощак 100–125 мг/дл, контролируемая АГ с уровнем систолического АД < 140 мм рт. ст. на фоне приема препаратов в адекватных дозах или 130–160 мм рт. ст. на фоне монотерапии в сочетании с одним из следующих показателей: уровень липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин, триглицеридов > 150 мг/дл, окружность талии > 102 см у мужчин и > 89 см у женщин. Первичной конечной точкой исследования было изменение двухчасового уровня сахара при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ). Вторичными конечными точками явились концентрация инсулина и глюкозы крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), уровень АД, частота сердечных сокращений, развитие СД (гликемия натощак ≥ 126 мг/дл и/или через 2 ч при проведении глюкозотолерантного теста ≥ 200 мг/дл), уровень инсулина, альбуминурия, липидный профиль, безопасность. Исследование показало, что применение ГХТЗ у лиц с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе увеличивает риск развития СД даже в присутствии максимальных доз БРА при одинаковом снижении АД в сравнении с метаболически нейтральным комбинированным препаратом Т/В.

Пациенты, которые успешно закончили 13-месячное исследование STAR, подписывали новое информированное согласие на участие в продолжении данного исследования под названием STAR–LET (STAR **L**ong-term **E**xtension **T**rial) [7]. Основной задачей исследования явилось подтверждение гипотезы об обратимости неблагоприятных метаболических нарушений, вызванных диуретиками.

Рисунок 1. Дизайн рандомизированного клинического исследования STAR и его 6-месячного продолжения STAR–LET. После года ежедневного фиксированного приема комбинированных препаратов верапамил СР/трандолаприл или лозартан/гидрохлортиазид (исследование STAR) пациенты с артериальной гипертонией с метаболическим синдромом стали принимать верапамил СР/трандолаприл в течение 6 месяцев (STAR–LET)

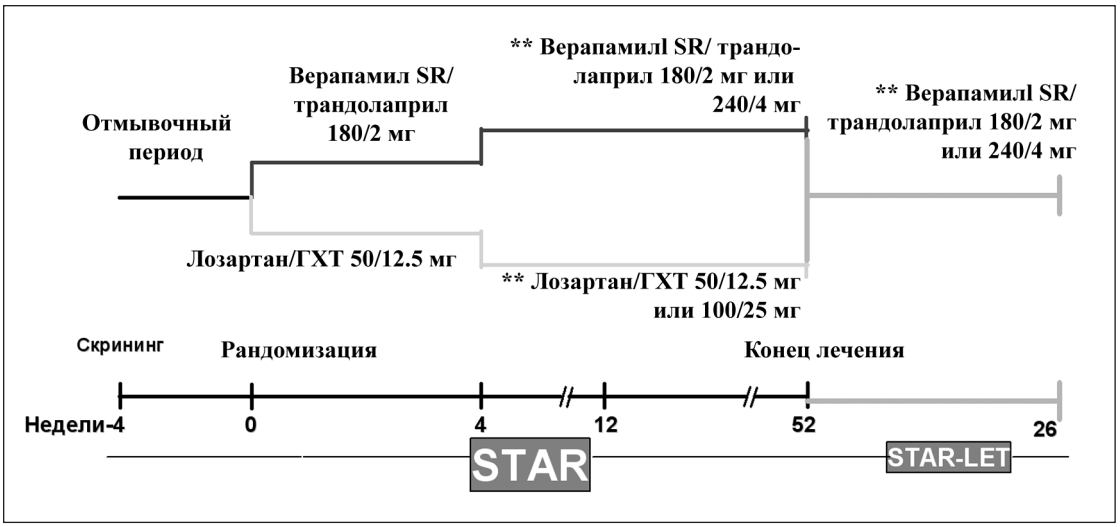


Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ИССЛЕДОВАНИЯХ STAR И STAR-LET

	STAR		STAR-LET	
	Т/В	Т/В	продолжение Т/В	смена терапии Л/Г→Т/В
n	N = 119	N = 121	N = 60	N = 63
Женщины (%)	54	49	47*	51*
Возраст (лет)	58	55	56*	56*
Вес (кг)	96	98	99	99
Объем талии муж (см)	112.0	114.2	111.4	111.1
Объем талии жен (см)	105.0	107.1	105.3	105.5
Рост (см)	167.8	168.8	170.1*	168.4*
ИМТ (кг/м2)	34	35	34	35
Европеоиды (%)	71	67	73*	67*
HbA1c (%)	5.8	5.7	5.8	6.0
Уровень глюкозы крови (средн.± SD,мг/дл)	105.6 ± 15.7	104.0 ± 12.0	110.7 ± 18.7	111.3 ± 21.0

Примечания: *данные базового уровня STAR, без звездочки - STAR-LET; ИМТ — индекс массы тела.

Как и в основном исследовании, критериями исключения были прием более двух антигипертензивных средств, наличие вторичной гипертензии, почечной недостаточности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и петлевых диуретиков.

Во время проведения исследования STAR–LET все участники получали Т/В (рис. 1), то есть пациенты, которые до этого получали Т/В, продолжали прием данного препарата в той же дозировке, как и в основном исследовании, в то время как пациенты, получавшие ранее Л/Г, были переведены на прием Т/В, причем группы были сравнимы по полу и возрасту (табл. 1). Пациенты, получавшие до этого лозартан 50 мг/ГХТЗ 12,5 мг, стали принимать трандолаприл 2 мг/верапамил СР 180 мг в сутки, в то время как получавшие лозартан 100 мг/ГХТЗ 25 мг — трандолаприл 2 мг/верапамил СР 240 мг в сутки. Использование дополнительных иАПФ и БРА, диуретиков и АК не допускалось. Первичной конечной точкой исследования было определение уровня глюкозы через 2 часа при проведении ГТТ в начале и через 6 месяцев на последней неделе наблюдения. Во время ГТТ уровень глюкозы и инсулина определялся натощак, на 30, 60 и 120 минутах после нагрузки 75 мг глюкозы. Вторичными точками исследования были: частота развития СД, диагностируемого при уровне глюкозы натощак > 126 мг/дл и/или 200 мг/дл при проведении ГТТ через 2 часа после приема глюкозы; уровень АД и определение побочных эффектов терапии. После окончания исследования две группы больных сравнивались друг с другом по вышеуказанным параметрам.

Результаты исследования

Из 123 пациентов, прошедших исследование STAR и включенных в STAR–LET, 60 уже получали терапию Т/В и 63 были переведены с Л/Г на Т/В (Л/Г→Т/В). 2 пациента (3,3%) в первой группе (продолжающих терапию Т/В) прекратили лечение в связи с побочными эффектами, в то время как в группе сравнения таких пациентов было 10 (15,9%). В обеих группах, как в STAR, так и в STAR–LET, уровни базовых характеристик групп, липидов крови, АД достоверно не отличались (табл. 1).

По окончании исследования STAR в группе пациентов, получавших Т/В, двухчасовой уровень глюкозы при ГТТ не отличался от базового уровня, а в группе с Л/В был повышен, в то время как по окончании STAR–LET данный параметр в обеих группах примерно соответствовал первоначальному уровню. После 18 месяцев лечения гликемический профиль в группе с пролонгированным лечением Т/В был практически неизменным по сравнению с базовым уровнем в исследовании STAR (n = 57; двухчасовой уровень гликемии в начале STAR составил 7,7 ± 2,4 против соответственно 8,1 ± 3,3 ммоль/л в конце STAR–LET, p > 0,05). После 6 месяцев лечения в группе пациентов, переведенных с терапии Л/В на Т/В, в исследовании STAR–LET гликемический профиль улучшился по сравнению с началом терапии и был сопоставим с началом исследования STAR (n = 49; двухчасовой уровень при ГТТ 7,3 ± 1,9 против 7,2 ± 2,3 ммоль/л, p > 0,05) (рис. 2, табл. 1).

Рисунок 2. Перевод на препарат «TARKA» позволяет полностью нормализовать нарушенный при приеме диуретик-содержащей комбинации гликемический профиль

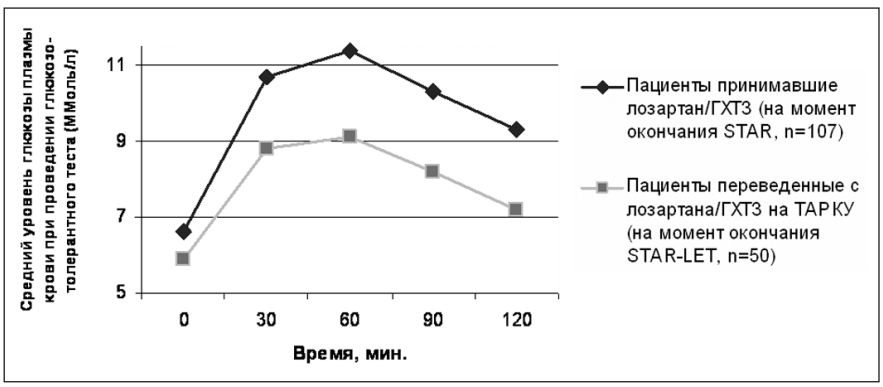


Таблица. 2

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ В КОНЦЕ STAR-LET, У КОТОРЫХ РАЗВИЛСЯ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИП 2 ВО ВРЕМЯ ИССЛЕДОВАНИЯ STAR

Диабетический статус	Продолжение Т/В		Переключение Л/Г–Т/В	
	Начало STAR-LET*	Конец исследования	Началоллл STAR-LET	Конец исследования
(n)	3	1	10	5

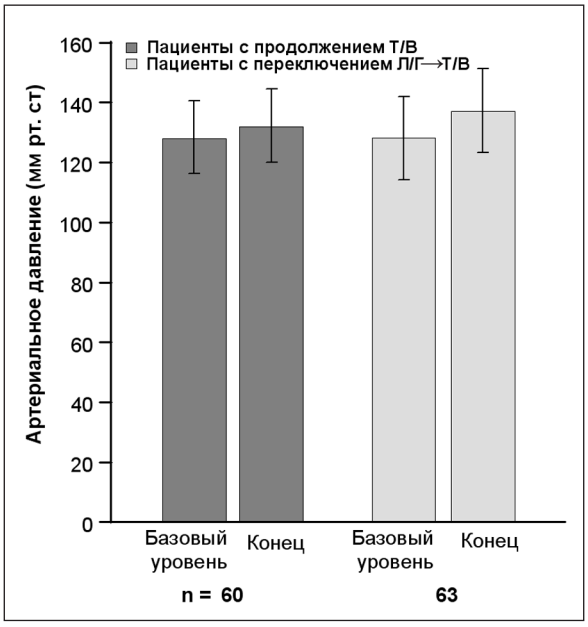
В группе пациентов, продолжающих прием Т/В, в начале дополнительного исследования двухчасовой уровень глюкозы крови при ГТТ был несколько ниже, чем в начале основного исследования (STAR). В то же время в конце исследования измерение двухчасового уровня глюкозы при ГТТ в сравнении с базовым уровнем STAR–LET показало его увеличение на 0,7 ммоль/л ($p < 0,02$), и конечный анализ оказался примерно равен базовому в STAR. В то же время, в группе Л/Г→Т/В двухчасовой уровень глюкозы в начале STAR–LET был выше, чем в начале исследования STAR (8,5 ± 3,0 ммоль/л против 7,5 ммоль/л) (рис. 2). В конце STAR–LET у пациентов в группе Л/Г→Т/В выявлено достоверное снижение уровня глюкозы на 1,3 ммоль/л ($p < 0,001$), так что он оказался примерно равен уровню глюкозы до начала терапии в исследовании STAR.

Диагноз «впервые возникший СД» к концу исследования STAR–LET в обеих группах был выставлен у 14% больных (7 из 49). Критерием служила концентрация глюкозы сыворотки крови натощак > 126 мг/дл и/или уровня глюкозы > 200 мг/дл через 2 часа после начала ГТТ. В то же время значительная часть больных с впервые выявленным СД во время исследования STAR показала улучшение во время 6-месячного продолжения исследования. В начале STAR–LET впервые выявленный СД, развившийся в течение года на фоне терапии, определялся у трех пациентов в группе Т/В и у 10 — в группе Л/Г (табл. 2). По окончании STAR–LET среди пациентов, у которых был выявлен СД, только у 1 из 3 в группе Т/В и у 5 из 10 в группе Л/Г–Т/В по уровню глюкозы при ГТТ мог быть диагностирован СД.

Обсуждение

При монотерапии АГ целевой уровень АД достигается не более, чем у 50% пациентов [9], и в большинстве процентов случаев необходимо использовать комбинированную антигипертензивную терапию. В связи с тем, что эффективность антигипертензивных препаратов сравнима между собой [16], преимущество получают препараты или их комбинации, обладающие меньшим количеством побочных эффектов, в частности, метаболически нейтральные и вызывающие меньшую частоту развития СД. Терапия диуретиками или комбинациями с данными антигипертензивными препаратами способна ухудшать гликемический статус больных, что значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых событий [24]. Одной из перспективных безопасных комбинаций является сочетание недигидропиридинового антагониста кальция + иАПФ, компоненты которого, взаимодействуя друг с другом, оказывают аддитивный эффект [19, 21]. В исследовании STAR было показано превосходство фиксированной комбинации трандолаприл + верапамил СР перед лозартан + гидрохлортиазид в отношении гликемического профиля и частоты развития СД тип 2.

Рисунок 3. Систолическое артериальное давление у пациентов в исследовании STAR-LET



STAR-LET: Высокая антигипертензивная эффективность доказана

Результаты представленного 6-месячного исследования STAR–LET подтвердили данные, полученные в исследовании STAR. У пациентов АГ с МС, леченных только Т/В в течение 1,5 года, установили отсутствие нарушений метаболического статуса по сравнению с базовым уровнем исследования STAR, в то время как в группе с заменой терапии Л/Г на Т/В за время STAR уровень двухчасовой глюкозы по результатам ГТТ увеличился и вновь уменьшился при приеме Т/В за период STAR–LET до базового уровня STAR. Когда пациенты, получавшие Л/Г в течение года, были переведены на лечение Т/В, отмечалось снижение выявляемости СД примерно в половине случаев по сравнению с результатами основного исследования STAR, которые, вероятно, были индуцированы приемом диуретика (рис. 3). Нарушение гликемического профиля в группе Л/Г, установленное по окончании исследования STAR, регрессировало, когда пациенты этой группы прекратили прием диуретика и переводились на Т/В. Результаты данного исследования соответствуют некоторым другим клинико-фармакологическим наблюдениям, в которых было показано увеличение риска впервые возникшего СД и сердечно-сосудистого риска у пациентов, леченных диуретиками, и снижение риска впервые выявленного СД у пациентов, получавших иАПФ/БРА + АК [5, 13–14]. В частности, в исследовании ASCOT–BPLA два препарата, обладающие отрицательным влиянием на гликемический профиль

(ББ и тиазидный диуретик), на 30 % повышали частоту развития СД по сравнению с сочетанием АК и иАПФ [15]. В исследовании ACCOMPLISH на 1176 больных было установлено превосходство сочетания иАПФ + АК перед иАПФ + гидрохлортиазид уже в отношении частоты сердечно-сосудистых событий [20]. В частности, период до наступления первого сердечно-сосудистого события в группе с АК был на 20% продолжительнее, чем в группе с диуретиком. Достоверно отличались также частота фатальных и нефатальных инфарктов миокарда и сердечно-сосудистая смертность.

В то время как АД несколько увеличивалось в обеих группах во время STAR–LET, существовала тенденция к лучшему контролю АД в группе с продолжением приема Т/В, чем в группе Л/Г→Т/В. По окончании исследования STAR пациенты в обеих группах имели сопоставимый уровень АД, хотя в группе Л/В снижение АД произошло раньше.

Заключение

В настоящее время в арсенале врача существует достаточное количество препаратов и их комбинаций для эффективного снижения АД, причем их эффективность сопоставима между собой. Поэтому, зачастую, на первый план выходит не антигипертензивная активность лекарства как таковая, а безопасность, то есть значимость побочных эффектов проводимой терапии (No Nocere!). Учитывая настоящую пандемию МС в популяции и высокую частоту выявления АГ у лиц с данным патологическим состоянием, при выборе антигипертензивной терапии обязательно должна учитываться гликемическая безопасность лекарственных средств. Хотя современные руководства ориентированы именно на метаболически нейтральную комбинированную терапию, диуретики при АГ до сих пор остаются препаратом выбора и назначаются весьма широко. В то же время неоднократно был показан негативный эффект этой группы препаратов на метаболический профиль, место же ингибиторов АПФ или БРА в комплексной терапии у данного контингента больных сомнению не подвергается.

Результаты исследования STAR и его продолжения STAR–LET показали нарушение гликемического контроля и развитие случаев СД у больных с АГ и МС при назначении фиксированной комбинации тиазидного диуретика + блокатора рецепторов к ангиотензину в сравнении с метаболически нейтральной комбинацией трандолаприл/верапамил СР (препарат «ТАРКА») при их примерно одинаковой антигипертензивной активности. Более того, была установлена обратимость неблагоприятных метаболических эффектов и уменьшение частоты выявления СД, вызванных приемом диуретика, при переводе на комбинацию препаратов без диуретика (верапамил СР + трандолаприл). Следовательно, препарат ТАРКА способен нивелировать «ятрогенный» отрицательный гликемический эффект, вызванный тиазидными диуретиками, и, соответственно, уменьшить частоту развития СД тип 2. Этот чрезвычайно важный факт у данной категории лиц был показан впервые в мире. Таким образом, метаболически нейтральная комбинация трандолаприла и верапамила СР (ТАРКА) является эффективной и, главное, высоко безопасной для лечения пациентов с АГ в сочетании с МС и высоким риском развития СД, а в терапии АГ у данной группы пациентов вне зависимости от исходного лечения никогда не поздно назначить препарат «ТАРКА».

Литература

1. Беленков Ю.Н. и рабочая группа следователей ЭПИГРАФ–2. Эналаприл плюс Индапамид в лечение АГ: оценка эффективности и безопасности Рациональной Фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации Эналаприла и Индапамида (Энзикс). Дизайн и основные результаты исследования ЭПИГРАФ–2. //Сердце. 2005. Том 4, №5. С.277–286.

2. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Значение фиксированной комбинации верапамил СР/трандолаприл в лечение пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования STAR // Кардиология. 2007. Т.47, №9. С.65–70.

3. Лопатин Ю.М. Фиксированные низкодозовые комбинации антигипертензивных средств с позиции препаратов первого выбора для лечения артериальной гипертонии //Сердце. 2006. Том 4, №3. С.113–155.

4. Фомин И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние десять лет. Что дальше? // Сердце. 2007. Том 6, №3, С.120–123.

5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trail (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981–2997.

6. Bakris G., Molitch M., Hewkin M. et al. Difference in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. Diabetes Care 2006;12:2592–2597.

7. Bakris G., Molitch M., Zhou Q. et al. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of the STAR–LET Study. J Cardiometab Syndr 2008;3:18–25.

8. Bonora E., Kiechl S., Willeit J., et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. Diabetes 1998 Oct;47(10):1643–9.

9. Chobanian A.V. Antihypetensive therapy in evalution. N Engl J Med1986;314:1701–1702.

10. Chobanian A.V., Bakris G.J., Black H.R. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003:42;1206–1252.

11. Christensen D.B., Williams B., Goldberg H.I. et al. Assessing compliance to antihypertensive medications using computer-based pharmacy records. Med Care 1999;35(11):1164–70.

12. Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part2: short-term reductions in blood pressure: Overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827–838.

13. Cooper-Dehoff R., Cohen J.D., Bakris G.L. et al. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (finding from the International VErapamil SR-Trandalapril Study [INVEST]). Am J Cardiol 2006;98:890–894.

14. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. 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.

15. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. For the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding preindopril as

required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Angio-Scandinavian Cardiac Outcomes Trail-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT–BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005;366:895–906.

16. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. Lancet. 1999;353(9169):2008–13.

17. Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 20070;369(9557):201–7.

18. European Society of Hypertention-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertention. J Hypertens 2003:21;1011–1053.

19. Frishman W.H., Ram CV.S., McMahon F.G. et al. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipinde plus nenazepril in patients with systemic hypetension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. The Benazepril/Amlodipine Study Groups. J Clin Pharmacol 1995;35:1060–1066.

20. Kjekdsen SE, Jamerson K.A., Bakris G.L. et.al. Predictors of blood pressure response to intensified and fixed combination treatment of hypertension:the ACCOMPLISH study. Blood Press 2008;17(1):7–17.

21. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J., Bacher P.H., Pepine C.J. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. Blood Press Suppl 2007;1:6–9.

22. Taylor E., Hu F., Curhan G.C. Antihypetensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Cardiovascular and Metabolic Risk. Diabetes Care 2006;29(5):1065–70.

23. The National Cholesterol Education Program Expert Panel (NCEP) on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Chplesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;286:2486–2497.

24. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F. et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004;43:963–969.

25. Weder B.A. The avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: a comparison of first line combination therapies. Expert Opin Pharmacother 2005;6(2):275–281.