

Современные подходы к диагностике и лечению артериальной гипертензии

В.И. Подзолков, В.А. Булатов, Д.А. Напалков

Факультетская терапевтическая клиника.
Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Введение

За последние несколько десятилетий существенно изменились тактика и стратегия ведения больных артериальной гипертензией (АГ). Четко поставлены цели и задачи лечения, определены уровни целевого артериального давления (АД). Сейчас может вызвать улыбку утверждение Frieberg С.К. (1966 г.), что «пациент с мягкой доброкачественной гипертонией, т.е. уровнем АД <220/<100 мм рт. ст. (!) не нуждается в назначении антигипертензивных препаратов». Вряд ли кто-то в настоящее время согласится и с Kennedy R.D., писавшем в 1974 г., что «пожилые больные с уровнем диастолического АД ниже 120 мм рт. ст., не предъявляющие жалоб, не нуждаются в лечении». Существенно расширился арсенал медикаментозных средств для снижения уровня АД — от папаверина, диуретина и серно-кислой магнезии до как минимум 6 классов антигипертензивных препаратов. Более того, к современным средствам для лечения АГ предъявляются все более жесткие требования: препарат не только должен эффективно снижать уровень АД, но обладать длительным 24-часовым равномерным гипотензивным эффектом, хорошей переносимостью, а также органопротективным действием.

Цели и задачи лечения пациента с артериальной гипертензией

Основной целью лечения больного АГ является максимальное снижение общего сердечно-сосудистого риска. Для достижения этой цели необходима коррекция всех модифицируемых факторов риска, лечение ассоциированных клинических состояний, а также лечение собственно синдрома АГ, то есть антигипертензивная терапия. Целью антигипертензивной терапии является достижение целевого АД [1, 2].

Результаты ряда проведенных крупных многоцентровых исследований позволили рекомендовать целевой уровень АД 140/90 мм рт. ст. у всех больных АГ. При хорошей переносимости желательнее стремиться к снижению АД ниже этих значений.

У больных сахарным диабетом (СД) необходимо стремиться к достижению более низкого уровня АД.

Результаты исследований UKPDS, HOT и ABCD, а также данные, полученные при недавно проведенном метаанализе [3-5], позволяют рекомендовать целевой уровень АД у этой категории больных — 130/80 мм рт. ст.

Наличие поражения почек диабетической и недиабетической этиологии также требует снижения АД до меньшего уровня. При протеинурии >1 г/сут. целевой уровень АД составляет 125/75 мм рт. ст., при меньшей потере белка с мочой — 130/80 мм рт. ст. [1, 2].

Когда начинать антигипертензивную терапию?

Принятие решения о начале медикаментозной терапии основывается на двух критериях:

- 1) уровне общего сердечно-сосудистого риска и
- 2) уровне систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления.

В рекомендациях Европейского Общества по изучению АГ/Европейского Общества Кардиологов (ЕО-АГ/ЕОК) 2003 г. и Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ 2004 г. впервые было уделено особое внимание группе пациентов с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), поскольку были доказаны преимущества снижения АД у больных этой категории, перенесших инсульт [6], страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [7] и сахарным диабетом [8]. На этом основании больным с высоким нормальным АД при высоком и очень высоком общем сердечно-сосудистом риске рекомендуется начать лекарственную антигипертензивную терапию. При среднем общем сердечно-сосудистом риске необходимы мероприятия по модификации образа жизни и мониторинг (регулярный контроль) уровня АД. В случае низкого общего риска сердечно-сосудистых осложнений достаточно только вмешательства в образ жизни пациента [1, 2].

У больных АГ 1-2 степени с высоким и очень высоким общим сердечно-сосудистым риском лекарственная антигипертензивная терапия должна быть назначена незамедлительно. Если общий сердечно-сосудистый риск расценен как средний, рекомендуется динамическое наблюдение с контролем уровня АД при обязательном проведении мероприятий по измене-

нию образа жизни, коррекции факторов риска и сопутствующих заболеваний. Если на этом фоне происходит снижение АД ниже 140/90 мм рт. ст., целесообразно продолжить наблюдение. Если АД по-прежнему составляет 140/90 мм рт. ст. или выше, необходимо начать лекарственную терапию. В группе низкого риска рекомендуется мониторинг АД и других факторов риска в течение 3-12 месяцев. Если за это время АД не превышает 140/90 мм рт. ст., дополнительных вмешательств не требуется. Если же САД составляет 140-159 мм рт. ст. и/или ДАД — 90-99 мм рт. ст., необходимо рассмотреть вопрос о начале медикаментозной антигипертензивной терапии с учетом желания больного и материальных соображений.

АГ 3 степени является поводом к незамедлительному началу антигипертензивной терапии, наряду с мерами по изменению образа жизни [1, 2].

Модификация образа жизни

Рекомендации по модификации образа жизни должны быть даны всем больным АГ и пациентам с высоким нормальным АД. Однако данные мероприятия не должны быть основанием для отсрочки в назначении антигипертензивной терапии больным группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Единственной мерой модификации образа жизни, которая оказывает достоверное позитивное влияние на риск сердечно-сосудистых заболеваний (включая инсульт и ИБС), является *отказ от курения*. Примечательно, что продолжительность жизни у лиц, отказавшихся от курения до достижения среднего возраста, как правило, не отличается от некурящих. Помимо этого, курение может влиять на эффективность ряда антигипертензивных препаратов, в особенности бета-адреноблокаторов [1].

Снижение массы тела способствует снижению АД (на 5-20 мм рт. ст. / каждые 10 кг) и благоприятно влияет на сопутствующие факторы риска, такие как инсулинорезистентность, СД, гиперлипидемия, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Большое значение имеет физическая тренированность. В связи с этим больным с сидячим образом жизни необходимо рекомендовать *регулярные дозированные физические нагрузки* на свежем воздухе (ходьба, бег трусцой, плавание по 30-45 минут 3-4 раза в неделю). Это позволяет добиться снижения АД на 4-9 мм рт. ст. [1, 9].

Существенное влияние на уровень АД оказывают диетические пристрастия пациента, в особенности, *потребление поваренной соли*. Показано, что уменьшение ее в рационе до 80-100 ммоль (4,7-5,7 г) в день приводит к снижению АД на 4-6 мм рт. ст. Больным необходимо рекомендовать избегать досаливания пищи, стремиться не употреблять сильно соленых продуктов питания, особенно консервированных. Целесообразно увеличить потребление фруктов и овощей, морепродуктов, ограничить содержание в диете насыщенных жиров и холестерина, что способствует снижению АД на 8-14 мм рт. ст. [1, 9].

Существует линейная зависимость между уровнем АД и потреблением алкоголя. Кроме того, злоупотреб-

ление спиртными напитками связано с высоким риском инсульта. Больным АГ необходимо сократить употребление алкоголя до 20-30 г чистого этанола у мужчин и 10-20 г — у женщин. Уменьшение потребления спиртного позволяет снизить уровень АД на 2-4 мм рт. ст. [1, 9].

Монотерапия или комбинированная терапия?

Конец XX века в гипертензиологии был ознаменован непрерывной бурной дискуссией между двумя принципиальными подходами к лечению АГ — монотерапией и комбинированной терапией. Концепция монотерапии торжествовала в 1980-е годы прошлого века, когда в арсенале врачей появились сразу несколько классов мощных антигипертензивных препаратов. Отошли на второй план доминировавшие ранее препараты раувольфии, клонидин и диуретики. Однако последние годы ознаменовались всеобщим признанием необходимости комбинированной терапии для лечения большинства больных с АГ. Основой для такого подхода послужили результаты исследований HOT и ALLHAT. В исследовании HOT принимали участие больные с умеренной и тяжелой АГ; целевое АД было достигнуто лишь у 25-40% пациентов [3]. В исследовании ALLHAT, включившем больных с АГ 1-2 степени повышения АД, монотерапия была эффективной у 60% пациентов [10]. Очевидно, что еще меньшей эффективности монотерапии можно ожидать при наличии поражения органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений, а также СД.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения / Международного Общества по Артериальной Гипертензии (ВОЗ/МОАГ) 1999 г. лечение следует начинать с монотерапии, используя наименьшую дозу препарата. При недостаточной эффективности предпочтительнее добавление малой дозы второго препарата с использованием низкодозовых комбинаций [11]. Рекомендации ЕОАГ/ЕОК 2003 г. укрепили позиции комбинированной низкодозовой терапии. В зависимости от степени повышения АД и наличия или отсутствия осложнений врач имеет возможность решать, с чего начать лечение — с монотерапии либо сразу с комбинации двух препаратов в малых дозах [1]. Такого же подхода рекомендуют придерживаться Российские эксперты [2]. Монотерапия чаще эффективна у больных АГ 1 степени. При АГ 2-3 степени, наличии СД, поражения органов-мишеней или ассоциированных клинических состояний целесообразно начать лечение с комбинации двух препаратов в малых дозах. При неэффективности монотерапии возможно увеличение дозы препарата, но более целесообразным представляется добавление второго препарата в низкой дозе.

Оба подхода — как моно-, так и комбинированная терапия — имеют свои преимущества и недостатки. Преимуществом монотерапии на начальном этапе лечения является возможность подбора препарата, индивидуально подходящего конкретному больному. Это касается как эффективности, так и переносимости. Однако этот подход нередко оказывается трудоемким и часто разочаровывающим и врача, и пациента. Недостатком комбинированной терапии является по-

тенциальное назначение пациенту «ненужного» лекарства. Ее преимущества заключаются в том, что компоненты комбинированной терапии воздействуют сразу на несколько патогенетических звеньев. За счет этого суммируется, а иногда потенцируется гипотензивный эффект, и предупреждается развитие нежелательных компенсаторных реакций со стороны контррегуляторных механизмов повышения АД. К достоинствам комбинированной терапии можно отнести также возможность более быстрой нормализации АД, уменьшение риска развития нежелательных явлений. Использование фиксированных комбинированных препаратов увеличивает приверженность пациентов лечению и уменьшает его стоимость.

Стратегия выбора препарата для монотерапии

Большое количество рандомизированных клинических исследований убедительно показали, что основная польза лечения АГ связана собственно со снижением АД и практически не зависит от используемого препарата. Поэтому все основные классы антигипертензивных препаратов подходят для начала и поддержания антигипертензивной терапии. При выборе препарата необходимо учитывать следующие факторы [1, 2]:

1. данные анамнеза с анализом эффективности или неэффективности определенного класса препаратов;
2. стоимость лечения, хотя соображения стоимости не должны идти в разрез эффективности и переносимости лечения;
3. наличие факторов риска у больного;
4. наличие поражения органов-мишеней, других сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек, СД;
5. наличие сопутствующих заболеваний;
6. вероятность взаимодействия с лекарственными препаратами.

В рекомендациях ЕОАГ/ЕОК и Российских рекомендациях подчеркивается, что уделять избыточное внимание выбору препарата для начала лечения нецелесообразно, поскольку в большинстве случаев необходима комбинированная терапия. Тем не менее, существуют доказательства того, что определенные классы препаратов имеют преимущества в лечении отдельных категорий больных.

Диуретики особенно эффективны при лечении АГ в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), а также с целью профилактики ее развития. Диуретики также предпочтительно назначать пожилым пациентам и больным с изолированной систолической АГ. Важно заметить, что в настоящее время тиазидные диуретики при лечении АГ назначают в низких дозах: гидрохлортиазид — 12,5–25 мг/сут., хлорталидон — 12,5–25 мг/сут. Это существенно уменьшает риск возникновения побочных эффектов, в том числе, негативного влияния на углеводный и липидный обмен. Особенную популярность у врачей завоевал тиазидоподобный диуретик индапамид (2,5 мг/сут.) и индапамид ретард (1,5 мг/сут.). В ряде исследований было показано, что индапамид ретард об-

ладает доказанной 24-х часовой эффективностью и в большей степени, чем ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), уменьшает ГЛЖ (LIVE) [12], а также оказывает сопоставимое нефропротективное действие у больных АГ и СД (NESTOR) [13]. Важно отметить метаболическую нейтральность и более низкую частоту развития гипокалиемии при применении индапамида ретард в низкой дозе — 1,5 мг [14]. Абсолютным противопоказанием к назначению тиазидных диуретиков является подагра, относительным противопоказанием — беременность. Калийсберегающие диуретики (антагонисты альдостерона) следует назначать пациентам с АГ и ХСН, а также перенесшим инфаркт миокарда (ИМ). Они противопоказаны при гиперкалиемии и хронической почечной недостаточности (ХПН). Петлевые диуретики (фуросемид) назначают при ХСН и ХПН, а также для купирования гипертонического криза [1].

Бета-адреноблокаторы (β-АБ) являются эффективными антигипертензивными препаратами с доказанным позитивным влиянием на продолжительность жизни больных. Антиангинальный эффект β-АБ ставит их на первое место для лечения пациентов с АГ в сочетании со стенокардией, а пульс-урежающее и антиаритмическое действие делает их незаменимыми препаратами для больных АГ с сопутствующими тахикардиями. В исследованиях последних лет была убедительно доказана необходимость назначения малых доз β-АБ больным ХСН и после перенесенного ИМ. Помимо того, β-АБ входят в немногочисленный арсенал препаратов для лечения АГ беременных [1, 2].

В сознании практикующего врача укрепилось мнение, что лечение β-АБ неизбежно сопряжено с развитием большого числа разнообразных побочных эффектов — брадикардия, атриовентрикулярная блокада, усиление бронхоспазма, вазоконстрикция, гипергликемия, дислипидемия, эректильная дисфункция, центральные эффекты (депрессия, утомляемость, бессонница). Действительно, препараты этой группы нежелательно назначать больным с брадикардией, атриовентрикулярной блокадой 2–3 степени, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Между тем, некоторые авторы полагают, что наличие у больного мягкой и умеренной бронхобструкции не должно ограничивать использование высокоселективных β-АБ [15]. Большие сомнения вызывает распространенная точка зрения о том, что β-АБ чаще, чем препараты других групп, вызывают эректильную дисфункцию, депрессию, а также снижают качество жизни [16, 17]. В ряде работ продемонстрировано, что β-АБ с вазодилатирующими свойствами не только не ухудшают, но даже позитивно влияют на состояние микроциркуляции, уменьшая общее периферическое сосудистое сопротивление [18].

Антагонисты кальция (АК) — разнородная группа препаратов, в которой можно выделить три подгруппы: дигидропиридины (нифедипин, никардипин, феллодипин, амлодипин), фенилалкиламины (верапамил) и бензотиазепины (дилтиазем). Дигидропиридины в большей степени оказывают влияние на артерии, фенилалкиламины обладают преимущественным дей-

ствием на сердце. Дигидропиридины увеличивают частоту сердечных сокращений, фенилалкиламины и бензотиазепины оказывают брадикардическое действие. Дигидропиридиновые АК имеют преимущества при назначении пожилым пациентам с изолированной систолической АГ, стенокардией, атеросклерозом сонных артерий и поражением периферических артерий (вазодилатирующий эффект), а также при беременности. Они относительно противопоказаны при тахикардии и ХСН. Фенилалкиламины и бензотиазепины показаны при стенокардии, атеросклерозе сонных артерий и суправентрикулярной тахикардии. Их не следует назначать при атриовентрикулярной блокаде 2-3 степени и ХСН [1, 2].

Ингибиторы АПФ зарекомендовали себя не только как эффективные антигипертензивные препараты. Мета-анализы Dahlof et al., Cruickshank et al. и Schmieder et al. показали, что препараты этой группы в наибольшей степени уменьшают выраженность ГЛЖ. При этом они не только уменьшают массу миокарда ЛЖ, но также препятствуют развитию дилатации его полости и уменьшают содержание соединительной ткани в миокарде [19-21]. Ингибиторы АПФ в настоящее время являются обязательным компонентом лечения больных ХСН, достоверно увеличивая продолжительность жизни пациентов [22]. Результаты целого ряда исследований определили новое показание к назначению ингибиторов АПФ: перенесенный ИМ. При отсутствии противопоказаний эти препараты необходимо назначать как можно раньше и продолжать лечение не менее нескольких недель, а при наличии сократительной дисфункции миокарда — пожизненно [1].

Ингибиторы АПФ стали четвертым классом препаратов, рекомендуемых к назначению при стабильной стенокардии напряжения. Основанием для этого послужили результаты исследования EUROPA. Назначение периндоприла (престариум) в дозе 8 мг в сутки больным со стабильной стенокардией напряжения без признаков ХСН привело к достоверному уменьшению риска первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность + нефатальный ИМ + остановка сердца) на 20%, фатального и нефатального ИМ на 24%, ХСН на 39% [23].

Ингибиторы АПФ по-прежнему остаются лидерами в ряду нефропротективных препаратов. Длительная непрерывная терапия значительно замедляет прогрессирование поражения почек диабетической и недиабетической этиологии [24].

В 2001 году были опубликованы результаты исследования PROGRESS, посвященного оценке влияния периндоприла на частоту повторного инсульта. На фоне лечения риск инсульта снизился на 28%, частота сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт, ИМ и коронарную смерть, уменьшилась на 26%. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы АПФ снижают риск повторного нарушения мозгового кровообращения у больных АГ [6].

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА) — относительно новый класс антигипертензивных препаратов. Еще в 1999 г. в рекомендациях ВОЗ/МОАГ у

этих препаратов было единственное показание — развитие кашля на прием ингибиторов АПФ [11]. В настоящее время спектр показаний к их назначению существенно расширился.

В исследовании LIFE впервые было показано преимущество АРА лозартана (козаара) над препаратом «старого» поколения атенололом в отношении улучшения сердечно-сосудистого прогноза пациентов с АГ. Лозартан (козаар) превзошел атенолол в плане снижения комбинированного риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 14,6%, несмотря на одинаковое антигипертензивное действие. Лозартан (козаар), в сравнении с атенололом, на 25% снизил риск фатального и нефатального инсульта. Возможности лозартана в профилактике первичного инсульта особенно актуальны для Российской Федерации, учитывая большую распространенность острого нарушения мозгового кровообращения (до 400 тысяч случаев в год), а также высокую смертность от этого грозного осложнения АГ (33% в течение 1 года).

Исследование LIFE также показало преимущества лозартана над атенололом в отношении регрессии ГЛЖ [25].

Доказан выраженный нефропротективный эффект АРА при нефропатии на фоне СД типа 2, диабетической микроальбуминурии и протеинурии а также их кардиопротективное действие (уменьшение ГЛЖ) [1]. В исследовании RENAAL, включившем 1513 больных с АГ, СД типа 2 и протеинурией, добавление лозартана (козаара) к схеме антигипертензивной терапии уменьшало риск достижения первичной конечной точки (удвоение уровня креатинина крови, развитие терминальной ХПН и смерть пациента) на 16%, вероятность удвоения уровня сывороточного креатинина на 25%, риск развития терминальной ХПН на 28% [26].

Эффективность альфа₂-адреноблокаторов сравнивалась только в одном крупном многоцентровом исследовании (ALLHAT), которое подверглось серьезной критике. Препараты этого ряда целесообразно назначать при сочетании АГ с гиперплазией предстательной железы и гиперлипидемией, а также в составе комбинированной терапии [1].

Агонисты имидазолиновых рецепторов в рекомендациях ВОЗ/МОАГ 1999 г. и ЕОАГ/ЕОК 2003 г. фигурируют лишь как препараты, предназначенные прежде всего для комбинированной терапии [1]. Отечественные эксперты считают показаниями к их назначению метаболический синдром и СД [2, 27]. Противопоказаниями к назначению препаратов этой группы являются атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, а также тяжелая ХСН.

Рациональная комбинированная терапия

Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии были представлены выше. Для достижения успеха комбинированная терапия должна быть рациональной. Ниже представлены рациональные комбинации антигипертензивных препаратов [1]:

- β-АБ + диуретик;
- диуретик + ингибитор АПФ или АРА;

- дигидропиридиновый АК + β -АБ;
- АК + ингибитор АПФ или АРА;
- АК + диуретик;
- альфа-адреноблокатор + β -АБ;
- другие комбинации (по необходимости):
 - с включением агониста альфа₂-адренорецепторов и агониста имидазолиновых рецепторов
 - ингибитор АПФ + АРА;
 - комбинации из 3-4 препаратов.

Подходы к лечению АГ в особых популяциях больных

АГ у пожилых больных

К пожилым относят людей в возрасте 60–74 лет, к лицам старческого возраста — 75–89 лет, к долгожителям — от 90 лет и старше. Интерес к проблеме АГ пациентов старшей возрастной группы обусловлен увеличением средней продолжительности жизни и доли пожилого населения, а также повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний в сравнении с лицами молодого и среднего возраста.

Выделяют два основных варианта АГ у пожилых:

1. изолированная систолическая АГ (ИСАГ);
2. систолодиастолическая АГ.

Наибольший интерес представляет ИСАГ, на долю которой приходится 65–70% всех случаев АГ у лиц старше 60 лет. Под ИСАГ понимают хроническое повышение САД >140 мм рт. ст. при нормальном ДАД (<90 мм рт. ст.). Систолюдиастолическая АГ пожилых в большинстве случаев является «продолжением» АГ среднего возраста. Для нее характерен длительный анамнез повышенного АД, наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Ряд нюансов необходимо учитывать при обследовании пожилых больных с АГ. Во-первых, следует с большей тщательностью подходить к опросу, поскольку АГ пожилых отличается скудностью субъективной симптоматики. Во-вторых, большей тщательности требует методика измерения АД, так как с возрастом увеличивается его вариабельность. Нужно помнить о феномене аускультативного провала, возможной причине недооценки САД. Нельзя забывать и о том, что для пожилого возраста характерны гипотензивные реакции (постуральная, постпрандиальная гипотония). В сомнительных случаях целесообразно проведение СМАД [28, 29].

Проведенные крупные исследования убедительно доказали необходимость активного лечения пожилых больных АГ, в том числе, пациентов старше 80 лет. Антигипертензивная терапия с достижением целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) позволяет уменьшить риск сердечно-сосудистых осложнений на 32%, инсультов — на 37% [1].

С возрастом увеличивается значимость немедикаментозных средств лечения АГ. Они ни в коей мере не отличаются от таковых для пациентов других возрастных групп, но обладают более выраженным эффектом на уровень АД.

При проведении лекарственной антигипертензивной терапии следует учитывать особенности регуляции регионального кровотока у пожилых больных,

особенно мозгового кровообращения. Агрессивное лечение может вызвать гипоперфузию жизненно важных органов за счет смещения нижней границы ауторегуляции и пониженной реактивности сосудов при атеросклерозе. Поэтому в первые месяцы лечения необходимо добиваться постепенного снижения АД не более чем на 30% от исходного уровня. Увеличивать дозу препарата следует не ранее чем через 4 недели лечения. Период достижения целевого АД должен составлять 6–12 недель.

Необходимо также учитывать изменения фармакодинамики и фармакокинетики у пожилых больных, обусловленные нарушениями функции почек и печени, скорости всасывания препаратов, их метаболизма и выведения, что зачастую требует уменьшения дозы препарата. Немаловажны также психические и социальные моменты, связанные с лечением пожилых пациентов, в частности, стоимость лекарственных препаратов [28, 29].

Препаратами первого выбора для лечения АГ пожилых являются диуретики. В качестве препаратов второго ряда можно рекомендовать пролонгированные формы АК. Однако при ИСАГ АК, наряду с диуретиками, являются средствами первой линии. Дигидропиридиновые АК короткого действия не следует назначать для постоянной терапии. β -АБ являются препаратами второго ряда при лечении АГ пожилых. Предпочтение следует отдавать пролонгированным кардиоселективным препаратам [1, 2, 11, 27].

Ингибиторы АПФ и АРА показаны, в первую очередь, пациентам с сопутствующим СД, протеинурией, дисфункцией ЛЖ. В остальных случаях их назначают как альтернативу диуретикам или используют в составе комбинированной терапии. Альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия, вазодилаторы и другие препараты являются препаратами резерва, которые целесообразно использовать в комбинированной терапии. Особую осторожность следует соблюдать при использовании альфа-адреноблокаторов, на фоне приема которых нередко развиваются и усиливаются гипотонические реакции.

Помимо антигипертензивных препаратов, всем пожилым больным при отсутствии противопоказаний и поддержании уровня АД <150/90 мм рт. ст., а также наличии поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых осложнений показан ежедневный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг/сут.

АГ, метаболический синдром и сахарный диабет

В течение последних десятилетий метаболический синдром (МС) в зарубежной литературе стали называть «эпидемией высокоразвитых стран, население которых страдает от переедания и ведет малоактивный образ жизни». По данным Hanefeld M. около 15% всех людей в возрасте от 40 до 75 лет страдают этим сложным симптомокомплексом, включающим в себя как минимум три из нижеперечисленных компонентов: нарушение толерантности к глюкозе или СД типа 2, андронидный тип ожирения, дислипидемию, АГ, гиперурикемию, микроальбуминурию (МиА) и тенденцию к быстрому прогрессированию атеросклероза и

его осложнений [30]. Именно больные МС входят в группу риска быстрого развития СД и различных форм ИБС.

Только в Европе, по данным ВОЗ, от 40 до 60 млн. человек страдает МС. В 2000 г. в Швеции и Дании было завершено исследование, в котором были применены новые подходы к диагностике МС. Его результаты продемонстрировали, что даже при ненарушенной толерантности к глюкозе инсулинорезистентность, лежащая в основе МС, выявлялась у 10% женщин и у 15% мужчин. При развитии нарушения толерантности к глюкозе процент ее выявления возрастает до 42 у женщин и до 64 у мужчин, а при наличии СД — соответственно до 78 и 84 % [31].

Актуальность проблемы разработки комплексных междисциплинарных подходов к тактике обследования и лечения больных МС обусловлена тем, что, несмотря на большой интерес к этому вопросу со стороны кардиологов, эндокринологов и гинекологов, каждый из специалистов работает в своей «нише» и занимается отдельными составными частями МС. Между тем, его этиология и патогенез вне зависимости от особенностей клинической симптоматики напрямую связаны с более глубоким повреждением на уровне клеточных структур — инсулинорезистентностью, которая со временем приводит к развитию СД типа 2.

Диагностические критерии МС и попытки классифицировать его варианты остаются предметом дискуссии до настоящего времени. В 1999 г. ВОЗ были приняты критерии диагностики МС [32]:

- Большие критерии:
 - Нарушение толерантности к глюкозе
 - Сахарный диабет типа 2
 - Инсулинорезистентность
- Малые критерии
 - Артериальная гипертензия
 - Дислипидемия

Таким образом, АГ не является обязательным компонентом МС. Однако в ходе длительного наблюдения за пациентами с гиперинсулинемией было показано, что у них чаще, чем у лиц с нормальным содержанием инсулина в плазме крови, в последующем развивается АГ [33]. При этом параллельно происходило формирование и других проявлений инсулинорезистентности. По-видимому, на определенном этапе становления АГ инсулинорезистентность может как бы отступать на второй план. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, «перестройка» функции почек и барорецепторного аппарата способствуют становлению повышенного уровня АД. Однако инсулинорезистентность может вносить свой вклад в течение АГ и на более поздних этапах ее развития. Активация симпатической системы под действием гиперинсулиемии и повышенного уровня свободных жирных кислот может приводить к нарушению суточного профиля АД с недостаточным снижением его в ночные часы и развитием ночной гипертензии [34].

При СД типа 1 повышение АД обычно развивается через 10–15 лет от начала заболевания. Причиной воз-

никновения АГ служит поражение почек в виде диабетической нефропатии. Очень редко у больных СД типа 1 имеется взаимосвязь между АГ и наличием хронического гломерулонефрита. Тем не менее, за несколько лет до манифестации диабетической нефропатии у данной группы больных отмечается тенденция к повышению АД. Сочетание АГ и диабетической нефропатии приводит к быстрому прогрессированию ХПН [35].

Основное требование к антигипертензивной терапии у больных МС заключается в том, что используемые препараты не должны иметь побочного влияния на углеводный и липидный обмен.

АК являются высокоэффективными средствами при лечении АГ, обладают антиатеросклеротическим действием и не ухудшают (а по некоторым данным, даже улучшают) липидный профиль. По вопросу влияния АК на чувствительность тканей к инсулину существуют противоречивые данные. Ряд авторов считает, что различные представители этого класса способны даже несколько уменьшать степень инсулинорезистентности [36, 37], либо их действие на углеводный обмен можно считать нейтральным [38]. В нашем исследовании [39] при назначении пациентам монотерапии АК (пролонгированная форма верапамила) не было выявлено какого-либо влияния на углеводный, липидный или пуриновый обмен, что говорит в пользу последней концепции.

В многочисленных зарубежных исследованиях [40–42], а также в отечественных работах Чазовой И.Е. и Мычка В.Б. [43] показано, что ингибиторы АПФ улучшают чувствительность периферических тканей к инсулину и толерантность к глюкозе, не оказывая отрицательного воздействия на липидный спектр.

Из препаратов группы диуретиков у больных МС представляется возможным использование тиазидных диуретиков в малых дозах и при адекватном контроле уровня калия в крови. Особое место занимает тиазидоподобный диуретик индапамид и, особенно, его пролонгированная форма, индапамид ретард, не оказывающий отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен [44].

Хорошо зарекомендовавшие себя при лечении АГ и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, ИМ, нарушения сердечного ритма и др.) β-АБ чаще всего негативно влияют на метаболический статус (в средних и максимальных терапевтических дозах). β-АБ без внутренней симпатомиметической активности могут снижать чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшать его секрецию в кровь. Кроме того, β-АБ (как при кратковременном, так и при длительном применении) могут увеличивать концентрацию триглицеридов и снижать уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [45].

Использование альфа-адреноблокаторов (селективные альфа₁-адреноблокаторы, к числу которых относятся празозин, доксазозин и др.) ограничено из-за частого развития ортостатической гипотензии. Однако именно эта группа препаратов обладает наиболее благоприятным действием на метаболический статус среди всех антигипертензивных средств. Возможно,

это происходит за счет улучшения периферического кровотока и, следовательно, перфузии тканей [46]. При назначении альфа₁-адреноблокаторов улучшается липидный профиль за счет снижения концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов, а также увеличения содержания ЛПВП, что происходит, вероятнее всего, вследствие активации печеночной липопротеинлипазы. Альфа₁-адреноблокаторы могут улучшать чувствительность периферических тканей к инсулину и снижать выраженность гиперинсулинемии как у пациентов с ожирением, так и без него, однако они, как правило, не оказывают влияния на степень толерантности к глюкозе [45]. Применение альфа-адреноблокаторов требует соблюдения осторожности, в особенности у пожилых пациентов с высоким риском гипотонических реакций. Согласно рекомендациям ЕО-АГ/ЕОК и Российских рекомендаций второго пересмотра препараты этой группы целесообразно назначать при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также в составе комбинированной терапии.

Положительным влиянием на углеводный и липидный обмен обладает и агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин, применение которого, в частности, при стресс-индуцированных АГ вновь стало более частым [47, 48].

Таким образом, к препаратам первого выбора для лечения АГ в рамках МС следует отнести АК, ингибиторы АПФ, а также тиазидоподобный диуретик индапамид ретард.

Однако профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений у больных МС в полной мере может осуществляться только при добавлении к рекомендуемой антигипертензивной терапии средств, уменьшающих периферическую инсулинорезистентность.

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке подобным свойством обладает только препарат из группы бигуанидов — метформин, под влиянием которого не только повышается афинность инсулиновых рецепторов, но и стимулируются рецепторные и пострецепторные пути передачи сигнала.

Результаты завершившегося в 1998 году многоцентрового проспективного исследования по первичной профилактике осложнений СД (UKPDS) продемонстрировали эффективность и безопасность длительного лечения метформином. У больных СД типа 2 с ожирением было отмечено снижение смертности от всех причин на 36%, снижение частоты макроангиопатий на 30%, в том числе риска развития ИМ — на 39% [5].

В нашем исследовании добавление метформина в дозе 500–1000 мг/сутки к стандартной антигипертензивной терапии у больных МС без клинических признаков СД (АК, ингибиторы АПФ) позволило уменьшить степень инсулинорезистентности (оценивавшуюся по базальным уровням иммунореактивного инсулина и С-пептида), улучшить толерантность к глюкозе, достоверно увеличить уровень ЛПВП, снизить концентрацию триглицеридов и, самое главное, уменьшить расчетный риск развития сердечно-сосудистых осложнений [49].

АГ при сопутствующей патологии церебральных сосудов

Результаты проведенных исследований убедительно показывают пользу снижения АД даже при его нормальном исходном уровне у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Так, в исследовании PATS было показано, что снижение АД на 5/2 мм рт. ст. при приеме индапамида снижает частоту инсульта на 29% [50]. Исследование PROGRESS продемонстрировало высокую эффективность ингибитора АПФ периндоприла (в качестве монотерапии или в комбинации с индапамидом) в профилактике повторного инсульта на 28% и предотвращении сердечно-сосудистых событий на 26% [6]. При этом степень снижения риска инсульта и сердечно-сосудистых осложнений была сопоставимой с группой нормы.

АГ при сопутствующей ишемической болезни сердца

АГ и ИБС — заболевания с одинаковыми факторами риска, сходными механизмами развития и прогрессирования, негативно влияющие на общий сердечно-сосудистый риск больного. Вероятность развития ИБС находится в прямой линейной зависимости от уровня как САД, так и ДАД. В свою очередь, наличие ИБС у больного с АГ, независимо от ее формы (стенокардия напряжения, ИМ, перенесенная операция реваскуляризации миокарда) может рассматриваться как «сопутствующее клиническое состояние», в значительной степени влияющее на общий сердечно-сосудистый риск пациента. То есть больной АГ в сочетании с ИБС относится к группе очень высокого риска. Формирование представления об АГ и ИБС в рамках единого сердечно-сосудистого континуума наглядно демонстрирует, что целью лечения должны быть не отдельные заболевания, а больной в целом [51].

Лечение больных, страдающих одновременно ИБС и АГ, требует комплексного подхода, то есть одновременного воздействия на оба состояния. Первостепенной задачей лечения является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. В качестве задач второго ряда следует рассматривать уменьшение клинических проявлений и улучшение качества жизни. Говоря об ИБС, это прежде всего уменьшение частоты и продолжительности приступов стенокардии, а также предотвращение ее прогрессирования [51].

Препаратами первого ряда для лечения больных АГ и ИБС, перенесших ИМ и без предшествующего острого некроза миокарда, являются β-АБ [1, 52]. Препараты этой группы достоверно уменьшают сердечно-сосудистую смертность больных, увеличивают выживаемость после перенесенного ИМ, снижают риск развития повторного ИМ, а также инсульта и ХСН у пациентов с АГ.

При наличии противопоказаний или развитии побочных эффектов на фоне приема β-АБ показано назначение АК. Для усиления антиангинального и гипотензивного эффекта возможно комбинированное назначение β-АБ и дигидропиридиновых АК [1, 52].

Нитраты применяют для купирования и профилактики приступов стенокардии. Для купирования ангинозных приступов используют короткодействующие

формы нитроглицерина, нитросорбида и изосорбида-динитрата в виде таблеток для сублингвального приема и аэрозолей. С целью профилактики приступов наиболее часто применяют изосорбида ди- и мононитрат пролонгированного действия для приема внутрь, реже — трансдермальные и буккальные формы нитратов [53].

Всем пациентам с ИБС в сочетании с СД и/или систолической дисфункцией ЛЖ должны быть назначены ингибиторы АПФ. Больным с установленной или предполагаемой ИБС и уровнем холестерина более 130 мг/дл показана гиполипидемическая терапия с целью достижения уровня ЛПНП менее 100 мг/дл. Диагноз ИБС требует назначения ацетилсалициловой кислоты, а при наличии противопоказаний — клопидогреля [1].

АГ при нарушенной функции почек

Возможность предотвращения или замедления прогрессирования поражения почек у больных АГ зависит от своевременности начала антигипертензивной терапии и поддержания уровня АД на целевом уровне. Согласно данным, полученным в исследовании MDRD, у больных АГ с протеинурией, превышающей 1 г/сут., уровень среднего АД не должен быть выше 92 мм рт. ст. (что соответствует АД <125/75 мм рт. ст.). Для остальных больных АГ целевой уровень среднего АД должен составлять ≤100 мм рт. ст. (что соответствует АД ≤130/85 мм рт. ст.) [54]. Эти же уровни целевого АД были зафиксированы в рекомендациях ВОЗ/МОАГ 1999 г. и национальных рекомендациях 2001 г. [27]. Между тем, в рекомендациях ЕОАГ/ЕОК 2003 г. целевой уровень АД для больных с АГ и недиабетической нефропатией не определен. Однако для больных СД установлен более низкий уровень целевого АД — 130/80 мм рт. ст. при протеинурии <1 г/сут. и оставлен прежним — 127/75 мм рт. ст. при протеинурии >1 г/сут. [1]. Согласно Российским рекомендациям 2004 г. при наличии СД или поражения почек целесообразно добиваться снижения АД до уровня 130/80 мм рт. ст. [2].

Среди применяемых в настоящее время классов антигипертензивных препаратов наличие нефропротективного эффекта (снижение клубочковой фильтрации, увеличение эффективного почечного плазмотока и кровотока, снижение сопротивления почечных сосудов, уменьшение уровня экскреции альбумина) можно ожидать от АК, ингибиторов АПФ и АРА [1, 24, 55]. Результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективных возможностей диуретиков и бета- и альфа-блокаторов малочисленны и противоречивы.

Препаратами первого ряда для лечения больных АГ с нефропатией являются ингибиторы АПФ и АРА. Следует иметь в виду, что при наличии нефропатии достижение целевого АД в большинстве случаев требует комбинированной терапии. В качестве второго препарата можно рекомендовать диуретик (петлевой диуретик при уровне креатинина выше 2 мг/дл), а также АК. Недавно было показано, что двойная терапия ингибитором АПФ и АРА может быть эффективной в отношении снижения АД и уменьшения выраженности протеинурии у больных с выраженным поражением почек [56]. Продолжается изучение нефропротективных возможностей новых групп препаратов — ингибиторов нейтральной эндопептидазы, антагонистов рецепторов эндотелина, новых поколений антагонистов альдостерона [24].

Наблюдение

Больные АГ нуждаются в регулярном наблюдении. Кратность визитов при динамическом наблюдении зависит от общей категории риска пациента и уровня АД. После достижения цели лечения, в том числе контроль факторов риска, достижение целевого АД, частота визитов может быть уменьшена, в особенности если пациент обучен самоконтролю АД. Больные с низким уровнем риска, АД 1 степени или высоким нормальным АД, получающие монотерапию, могут посещать врача 1 раз в 6 месяцев. При более тяжелой АГ частота визитов должна быть увеличена.

Литература

- Guidelines Subcommittee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск. тер. и профил. 2004 (приложение).
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998; 351: 1755-1762.
- Estacio R.O., Jeffers B.W., Hiatt W.R., et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 645-652.
- UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ 1998; 317: 703-713.
- PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-1041.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 2000; 342: 145-153.
- Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. Kidney Int. 2002; 61: 1086-1097.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
- 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 Trial (ALL-HAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
11. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J. Hypertens* 1999; 17: 151-183.
 12. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens* 2000; 18: 1465-1540.
 13. Marre M., Puig J.G., Kokot F. et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J. Hypertens* 2004; 22: 1613-1622.
 14. Ambrosioni E., Safar M., Degaut J.P. et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. European study group. *J. Hypertens* 1998; 16: 1677-1684.
 15. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137: 715-725.
 16. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-357.
 17. Grimm R.H., Jr., Grandits G.A., Cutler J.A. et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 638-648.
 18. Подзолков В.И., Мохарова Л.Г. Применение селективного пролонгированного б-блокатора с вазодилатирующими свойствами целипролола у больных с эссенциальной гипертензией. *Кардиология* 2002; №10: 22-26.
 19. Dahlof B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95-110.
 20. Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-1520.
 21. Cruickshank J.M., Lewis J., Moore V., Dodd C. Reversibility of left ventricular hypertrophy by differing types of antihypertensive therapy. *J. Hum. Hypertens.* 1992; 6: 85-90.
 22. Garg R., Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
 23. Fox K.M. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
 24. Подзолков В.И., Самойленко В.В., Булатов В.А. Антигипертензивная терапия и концепция нефропротекции. *Сердце* 2003; 2: 128-131.
 25. 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 randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 26. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 861-869.
 27. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия* 2001; 7 (приложение): 4-16.
 28. Гуревич М.А. Артериальная гипертензия у пожилых. Руководство для врачей. Москва: МОНИКИ, 2001.
 29. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милукова О.М. Артериальная гипертензия у пожилых. Москва: Издательство МАИ, 2003.
 30. Hanefeld M., Kohler C. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective. *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* 2002; 96: 183-188 [abstract].
 31. Tripathy D., Carlsson M., Almgren P. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2000; 49: 975-980.
 32. World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Geneva: World Health Organization, 1999.
 33. Shen D.C., Shieh S.M., Fuh M.M. et al. Resistance to insulin-stimulated-glucose uptake in patients with hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 66: 580-583.
 34. Sheu W.H., Shieh S.M., Fuh M.M. et al. Insulin resistance, glucose intolerance, and hyperinsulinemia. Hypertriglyceridemia versus hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13: 367-370.
 35. Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г., Кравченко Т.В., Музыченко В.Г. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом. Генетические аспекты и особенности терапии. Пособие для врачей. Москва, 2003.
 36. Suzuki M., Kanazawa A., Hasegawa M., Harano Y. Improvement of insulin resistance in essential hypertension by long-acting Ca antagonist benidipine. *Clin. Exp. Hypertens.* 1999; 21: 1327-1344.
 37. Kaymaz A.A., Tan H., Altug T., Buyukdevrim A.S. The effects of calcium channel blockers, verapamil, nifedipine and diltiazem, on metabolic control in diabetic rats. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 201-205.
 38. Trenkwalder P., Plaschke M., Aulehner R., Lydtin H. Felodipine or hydrochlorothiazide/triamterene for treatment of hypertension in the elderly: effects on blood pressure, hypertensive heart disease, metabolic and hormonal parameters. *Blood. Press.* 1996; 5: 154-163.
 39. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Антигипертензивная эффективность пролонгированной формы верапамила у больных метаболическим синдромом. Тез. IX Всеросс. конгр. "Человек и лекарство". Москва, 2002.
 40. Schrier R.W., Estacio R.O. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1969-1969.
 41. Sowers J.R. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 15R-19R.
 42. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 713-720.
 43. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром и артериальная гипертензия. *Артериальная гипертензия* 2002; 8: 8-16.
 44. Афаунов Р.Х., Конради А.О. Влияние длительной терапии индапамидом-ретард на показатели липидного спектра и уровень артериального давления у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия* 2002; 8: 24-26.
 45. Lithell H.O. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and the treatment of hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 150S-154S.
 46. Lithell H. Metabolic effects of antihypertensive drugs interacting with the sympathetic nervous system. *Eur. Heart J.* 1992; 13 Suppl A: 53-57.
 47. Ольбинская Л.И., Боченков В. Опыт применения агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина (Цинта) при долгосрочной терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом II типа. *Клин. фарм. и тер.* 2000; №9: 58-60.
 48. Мильто А.С., Толкачева В.В., Кобалава Ж.Д. Моксонидин в комбинированной терапии гипертонической болезни с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Клин. фарм. и тер.* 2001; №4: 35-38.
 49. Подзолков В.И., Напалков Д.А., Маколкин В.И. Предикторы возникновения основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. *Атмосфера Кардиология* 2003; №4: 3-9.
 50. Bath P., Chalmers J., Powers W. et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.* 2003; 21: 665-672.
 51. Подзолков В.И., Булатов В.А., Мохарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни - единый подход. *РМЖ* 2003; 11: 568-1572.
 52. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina), 2002.
 53. Марцевич С. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium medicum* 2004; 6: 308-312.
 54. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M., et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 754-762.
 55. Ощепкова Е.В. Возможности нефропротекции при артериальной гипертензии. *Атмосфера Кардиология* 2003; №1: 15-18.
 56. Gaede P., Vedel P., Larsen N., et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 383-393.