

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. МЕСТО КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

А.М. Шилов*, М.С. Дулаева, А.О. Осия, А.С. Лишута

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

Приведены данные о современном подходе к выбору двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций в разных клинических ситуациях при лечении АГ. Рассмотрены преимущества и показания к назначению комбинации ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция. Приведены данные проспективных исследований об эффективности и безопасности комбинации антагониста кальция третьего поколения лерканидипина с ингибитором АПФ эналаприлом.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированные комбинации лекарственных препаратов, эналаприл, лерканидипин.
Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(1):92-98

Treatment of patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. The role of the combination drugs

A.M. Shilov*, M.S. Dulaeva, A.O. Osia, A.S. Lishuta

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Data about the current approach to the choice of dual antihypertensive combinations in various clinical situations for treatment of hypertension are presented. Advantages and indications for the combination of an ACE inhibitor with a dihydropyridine calcium channel blocker are reviewed. Data from prospective studies on the efficacy and safety of combination of third generation calcium channel blocker lercanidipine with ACE inhibitor enalapril are presented.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, fixed-dose drug combination, enalapril, lercanidipine.
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(1):92-98

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Alexmshilov@mail.ru

Введение

Современные достижения в области кардиологии позволили расширить наши представления о патофизиологии и лечении артериальной гипертензии (АГ). Последняя рассматривается не только как болезнь хронически повышенного АД, но и как сложный комплекс взаимосвязанных метаболических, нейрогуморальных и гемодинамических нарушений. Рост знаний о патофизиологии, диагностике и лечении АГ находит свое отражение в постоянно обновляющихся Рекомендациях по диагностике и лечению АГ [1-4]. Одной из ведущих целей современного лечения АГ является коррекция эндотелиальной дисфункции, так как, по мнению ведущих клиницистов, АГ – «болезнь эндотелия» [5-7]. На сегодняшний день доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены по 4 группам среди всех классов антигипертензивных препаратов: бета-адреноблокаторы [8], блокаторы кальциевых каналов (БКК) [9], блокаторы рецепторов AT1 [10], ингибиторы АПФ [11].

Сведения об авторах:

Шилов Александр Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней факультета последипломного профессионального обучения врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Дулаева Марина Сталинировна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Осия Астанда Отаровна – к.м.н., ассистент той же кафедры

Лишута Алексей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Эндотелиальная дисфункция и метаболический синдром

Эндотелиальная дисфункция является и одним из ключевых звеньев метаболического синдрома [12]. Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 1) патогенетически взаимосвязанных через инсулинорезистентность (ИР), включающих нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2 типа, с характерной атерогенной дислипидемией [повышение триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)], артериальную гипертензию, ИБС, сочетающихся с висцерально-абдоминальным типом ожирения [13].

В связи с этим в Европейских Рекомендациях по диагностике и лечению АГ [3,4] внесен ряд существенных дополнений:

1. Выделена «абдоминальная» (андрогенная) форма ожирения как маркера «метаболического синдрома», одним из компонентов которого является АГ;
2. Выделение нарушения углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа) как одного из ведущих факторов риска, увеличивающего частоту формирования высоких уровней АД практически вдвое;
3. К числу маркеров риска поражения эндотелия (основного звена в патогенезе АГ) добавлен С-реактивный белок. Показано, что его уровень является значимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО);

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертензия; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; СД – сахарный диабет; ИР – инсулинорезистентность; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ФНО – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкин; ТФР – трансформирующий фактор роста; АФК – активные формы кислорода

4. Наличие микроальбуминурии – признак поражения «органов мишеней» при АГ (в частности почек), в то время как протеинурия – признак ассоциированной патологии почек;
5. Повышение уровня креатинина в пределах 107–133 ммоль/л – признак поражения «органов-мишеней», а концентрация креатинина в сыворотке >133 ммоль/л свидетельствует о полиморбидном состоянии.

По данным Международной Федерации Диабета (МФД) на 2013 г. число больных СД в мире составляет 382 млн (Европа и Россия – 56 млн человек), а к 2035 г. эта цифра может увеличиться на 55% и достигнуть 592 млн человек [14].

С учетом выше изложенного, эксперты МФД придают большое значение лечению АГ и достижению целево-

Комбинированная антигипертензивная терапия

Согласно рекомендациям ВНОК по диагностике и лечению АГ [2] тактику лечения пациентов с АГ следует корректировать согласно наличию факторов риска ССО (табл. 1) с достижением целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст. При хорошей переносимости рекомендуется снижение АД до $130-139/80-89$ мм рт.ст. При плохой переносимости снижение АД рекомендуется проводить в несколько этапов: на каждой ступени (2-4 нед), со снижением АД на 10-15% от исходного уровня, с последующим перерывом для адаптации пациента к более низкому уровню АД [2]. При этом назначение комбинации двух антигипертензивных препаратов может рассматриваться как альтернатива монотерапии уже в начале лечебно-профилактических мероприятий [3,4]. Медикаментозное лечение при любой степени подъема АД у пациентов высокого и очень высокого риска развития осложнений следует начинать с комбинированной терапии, желательно – с фиксированных комбинаций (табл. 1) [2].

Исходя из современных Рекомендаций, возможность проведения монотерапии остается только у больных АГ 1-й степени с низким/умеренным риском. При этом недостаточная эффективность монопрепарата предполагает замену на монопрепарат другой группы или его добавление к уже принимаемому, т.е. переход на комбинированную терапию [4]. При последовательном переходе с одного монопрепарата на другой довольно часто сохраняется недостаточная эффективность лечения АГ (т.к. эффективность действующих веществ остается примерно одинаковой), что снижает приверженность пациента к лечению и повышает общие затраты на него [15-18]. В то же вре-

Факторы риска и заболевания	Степень АГ (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени (САД 140-159 и/или ДАД 90-99)	АГ 2-й степени (САД 160-179 и/или ДАД 100-109)	АГ 3-й степени (САД≥180 и/или ДАД≥110)
Нет факторов риска	Низкий дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Высокий дополнительный риск*
Один или два фактора риска	Средний дополнительный риск	Средний дополнительный риск	Очень высокий дополнительный риск*
≥3 факторов риска, ПОМ, МС или СД	Высокий дополнительный риск*	Высокий дополнительный риск*	Очень высокий дополнительный риск*
Ассоциированные клинические состояния	Очень высокий дополнительный риск*	Очень высокий дополнительный риск*	Очень высокий дополнительный риск*

*медикаментозное лечение следует начинать с комбинированной терапии (желательно – с фиксированных комбинаций)
ПОМ – поражение органов-мишеней; МС – метаболический синдром; СД – сахарный диабет

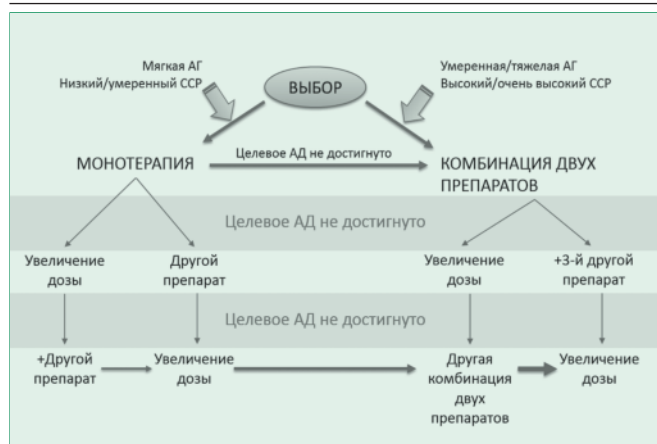


Рисунок 2. Стратегии монотерапии или комбинированной терапии для достижения целевого АД [по 2]

ССР – сердечно-сосудистый риск

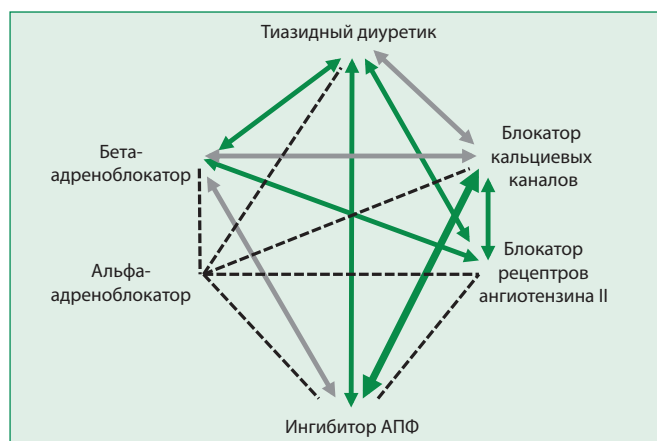


Рисунок 3. Схема перспективных, возможных комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов. Зеленые линии – рациональные комбинации, серые линии – возможные комбинации, штрих – не рекомендуемые комбинации [по 2]

мя у врачей первичного звена такой алгоритм действий продолжает работать.

В мета-анализе 42 исследований показано, что комбинация 2 препаратов любых двух классов чаще приводит к нормализации АД по сравнению с увеличением дозы 1 препарата до максимальной [16].

У комбинированной терапии имеются доказанные преимущества перед монотерапией:

- простота назначения и удобство для больного и врача
- увеличение антигипертензивного эффекта за счет разнонаправленного действия действующих веществ на различные патогенетические механизмы АГ;
- увеличение доли пациентов с эффективным ответом на лечение (т.е. достигших целевого уровня АД);

- уменьшение частоты побочных эффектов за счет применения меньших доз действующих веществ, а также за счет их взаимной нейтрализации;
- более эффективный органопротективный эффект (сердце, головной мозг, почки), уменьшение риска ССО;
- повышение приверженности пациентов к лечению.

На рис. 2 представлена стратегия выбора между моно- или комбинированной терапией для достижения целевого АД.

В настоящее время ингибиторы АПФ и БКК рассматриваются как основные группы препаратов в лечении АГ, эффективность которых была подтверждена данными ряда завершившихся исследований – ASCOT [19], ACCOMPLISH [20], ALLHAT [21].

В соответствии с Рекомендациями по артериальной гипертензии [2] комбинации лекарственных средств подразделяют на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Комбинация должна подразумевать следующие условия: взаимодополняющее действие (аддитивность), наличие близких фармакодинамических и фармакокинетических показателей, наличие реверсивной нивелировки отрицательных биологических эффектов.

Все преимущества комбинированной терапии в полной мере реализуются только в рациональных комбинациях, к которым на сегодняшний день относятся: ингибитор АПФ+БКК, блокатор рецепторов ангиотензина (БРА)+БКК, ингибитор АПФ+диуретик, БРА+диуретик, БКК+диуретик, бета-адреноблокатор (БАБ)+диуретик (рис. 3). Для комбинированной терапии АГ рекомендованы нефиксированные и фиксированные комбинации, причем последние являются более перспективными [1-4, 16-21].

В ходе ряда исследований [23,24] показана нецелесообразность комбинации двух блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибитора АПФ, блокатора рецепторов ангиотензина II, блокатора ренина. Так, в исследовании ONTARGET продемонстрировано, что сочетание рамиприла с телмисартаном увеличивало частоту случаев гипотонии и почечной недостаточности [23]. Комбинация алискирена с любым блокатором РААС, изучавшаяся в исследовании ALTITUDE, увеличивала частоту инсультов и новых случаев почечной недостаточности [24].

Исследования последних лет все чаще посвящены не столько изучению эффективности монотерапии, сколько влиянию комбинаций антигипертензивных препаратов на прогноз у больных АГ. В исследовании ACCOMPLISH [24] впервые сравнивали фиксированные комбинации ингибитора АПФ (беназеприл) с БКК (амлодипин) или диуретиком (гидрохлоротиазид) в отношении влияния на частоту сердечно-сосудистых

осложнений и смертности. В связи со значимыми преимуществами комбинации ингибитор АПФ+БМК (снижение сердечно-сосудистого риска на 20% при однократном снижении АД) исследование было прекращено досрочно. Среди пациентов, принимавших данную комбинацию, также отмечено уменьшение прогрессирования хронической болезни почек, сердечно-сосудистой и общей смертности при исходно высоком риске [24].

Таким образом, с позиции клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов (2013) большинству пациентов для достижения целевого АД необходима комбинированная антигипертензивная терапия [4]. Современная фиксированная комбинация дигидропиридинового БМК (лерканидипин) и ингибитор АПФ (эналаприл) – Корипрен® (RECORDATI) отвечает всем требованиям фармакотерапии АГ: обеспечивает не только адекватное гипотензивное действие, но и максимальную органопroteкцию, а также хорошо переносится пациентами [25-27].

Ингибиторы АПФ

В 1965 г. бразильский исследователь Ferreira обнаружил способность яда гремучей змеи *Bothrops jararaca* стабилизировать брадикинин. В последующем ряд научно-биологических лабораторий показали, что фермент, стабилизирующий брадикинин, идентичен ингибитору АПФ. В 1971 г. в лаборатории фирмы «Squibb» был синтезирован первый иАПФ – тепротид, который был выделен непосредственно из яда змеи *Bothrops jararaca*, токсичность которого явилась препятствием для применения в клинической практике. В 1975 г. в той же лаборатории был создан первый пероральный ингибитор АПФ SQ 14.225 – «каптоприл», а вскоре, в 1980 г., был синтезированы другой ингибитор АПФ – эналаприл, который на протяжении нескольких десятилетий остается эффективным средством контроля АД.

В настоящее время известно более 20 ингибиторов АПФ, которые подразделяются на четыре группы согласно химической структуре ответственной за связывание с ионами цинка в активных центрах системного и тканевого АПФ:

- содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зифеноприл и др.);
- содержащие карбоксиалкильную группу – карбоксиалкилдипептиды (эналаприл, лизиноприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, целазаприл, бензазаприл);
- содержащие фосфильную группу (фозиноприл);
- содержащие гидроксамоновую группу (идраприл).

По фармакодинамике ингибиторы АПФ подразделяются на активные лекарственные формы (капто-

прил, лизиноприл и либензаприл) и пролекарства, которые после всасывания в желудочно-кишечном тракте и прохождения через печень, подвергаясь гидролизу до диацидных метаболитов, становятся активными (эналаприл → эналаприлат).

По продолжительности антигипертензивного действия ингибиторы АПФ принято классифицировать на препараты короткого действия, которые необходимо назначать 2-3 р/сут (каптоприл) и препараты пролонгированного действия, которые обеспечивают круглосуточный контроль уровня АД при приеме 1-2 р/д (эналаприл, лизиноприл, фозиноприл, рамиприл, периндоприл и др.). Таким образом, эналаприл – препарат длительного действия, метаболизирующийся в печени до активной лекарственной формы – эналаприлата.

Все ингибиторы АПФ обладают кардио-, вазо-, нефропротективными и корригирующими углеводно-липидный метаболизм эффектами. *Кардиопротективные* эффекты реализуются за счет восстановления баланса между потребностью и обеспечением миокарда кислородом, снижения пред- и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ), уменьшения объема и массы ЛЖ, замедления ремоделирования ЛЖ, уменьшения симпатической стимуляции и антиаритмического эффекта. *Вазопротекторные* эффекты – прямое антиатерогенное влияние, антипролиферативное и антимиграционное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, восстановление и улучшение эндотелиальной функции. *Нефропротекторные* эффекты – снижение внутриклубочковой гипертензии, увеличение скорости клубочковой фильтрации, увеличение натрийуреза и уменьшение калийуреза, уменьшение протеинурии, увеличение диуреза (снижение объема циркулирующей крови). *Метаболические* эффекты – усиление распада липопротеидов очень низкой плотности и снижение синтеза триглицеридов, усиление синтеза холестерина липопротеинов высокой плотности, повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину и усиление потребления глюкозы [28].

Антигипертензивное действие ингибиторов АПФ основано на их суммарном воздействии непосредственно на сердечно-сосудистую систему и опосредовано через нормализацию функции эндотелия, улучшение реологических параметров крови (вязкость крови, агрегационная активность тромбоцитов и эритроцитов).

Многопрофильность действия ингибиторов АПФ позволило клиницистам назвать их «золотым стандартом в терапии сердечно-сосудистых заболеваний».

Блокаторы кальциевых каналов

В настоящее время на основе доказательной базы БМК также рассматриваются как одна из основных групп в лечении АГ. Эффективность БМК была подтверждена данными ряда завершившихся исследова-

ний (ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT) [19-21, 24]. БКК тормозят проникновение ионов кальция из межклеточного пространства в мышечные клетки через медленные кальциевые каналы L-типа, тем самым, расширяя артерии и артериолы.

Кинетика Ca^{++} внутри клетки, механизмы его обмена через каналы с внеклеточной средой и функционирование «кальциевых насосов» контролируется тремя клеточными мембранными системами: сарколеммой, саркоплазматическим ретикуломом и митохондриями. Поступление избыточного количества Ca^{++} или нарушение его выведения из клетки сопровождается нарушением специфической функции кардиомиоцитов (проведение возбуждения, сокращение), что интегрально приводит к дефекту насосной деятельности сердца и подъему АД.

В клетках имеются три типа кальциевых каналов: L-тип – медленные каналы, локализованы в кардиомиоцитах и миоцитах сосудов; Т-тип – быстрые каналы, расположены в проводящей системе сердца и нейронах; N-тип – обнаруживаются в окончаниях сенсорных нейронов и блокируются кадмием. L-кальциевые каналы единственные из трех указанных типов кальциевых каналов, блокируются органическими соединениями: дегидроперидинамином, бензотиазепинамином, фенилалкиламином.

Органические соединения, блокирующие вход кальция в клетку, получили название «Антагонисты кальциевых каналов» или БКК, применяются при лечении больных ИБС, АГ, МС и в профилактике инсультов [1-4, 13]. БКК, представляя собой гетерогенную группу органических соединений, по своей химической структуре подразделяются на дигидропиридиновые и недигидропиридиновые. Первые специфично связываются с L-типом кальциевых каналов (медленные), которые в основном расположены в гладкомышечных клетках сосудов, на уровне артериол. Недигидропиридиновые БКК – специфично связываются с L-типом кальциевых каналов, расположенных в кардиомиоцитах, клетках синоатриального и атрио-вентрикулярного узлов.

В 1996 г. Тоуа-Ока Т. et al. на основе выявленных фармакокинетических и фармакодинамических биологических эффектов предложили классифицировать БКК на три поколения (табл. 2) [29]. Первое поколение БКК (нифедипин, дилтиазем, верапамил) имеют короткий период действия, обладают отрицательным инотропным влиянием на миокард, замедляют атриовентрикулярную проводимость, не обладают или имеют недостаточную тканевую специфичность к сосудистому руслу, что снижает их терапевтическую ценность в клинической практике при лечении АГ.

БКК второго поколения (исрадипин, никардипин, нимодипин, нилвадипин, нифедипин-GITS, исрадипин-SRO, никардипин-ER, фелодипин-ER, дилтиазем-SR, ве-

рапамил-SR) отличаются от препаратов, прототипов первого поколения, улучшенными фармакокинетическими свойствами и более высокой вазоселективностью, подразделяются на два подкласса – IIa и IIb. Ретардные формы ГЛП IIa подкласса реже вызывают побочные эффекты, связанные с вазодилатацией, и поэтому лучше переносятся пациентами, БКК IIb подкласса характеризуются продолжительным действием и более высокой вазоселективностью [29].

БКК третьего поколения характеризуются более высокой специфичностью к каналам Ca^{++} тока и выраженной тканевой селективностью. Представители БКК третьего поколения (амлодипин, лерканидипин, лацидипин, манидипин) обладают важными для клинической практики фармакологическими особенностями:

- Предсказуемая эффективность, благодаря высокой биодоступности (60-80%) и незначительными колебаниями суточной концентрации в плазме крови
- Высокая вазо-тканевая селективность, что исключает их влияние на сократимость миокарда, функцию синусового узла и АВ-проводимость
- Длительность биологического действия (24-36 часов), что исключает создание ретардных форм препаратов.

Лерканидипин существенно отличается от амлодипина выраженной липофильностью и вазо/кардиальной селективностью: коэффициент индекса вазоселективности у лерканидипина = 730/1, у лацидипина = 193/1, у амлодипина = 95/1.

Лерканидипин, в отличие от амлодипина и лацидипина, производит вазодилатационный эффект одновременно на афферентные и эфферентные артериолы почечного клубочка, способствует снижению внутриклубочкового давления, что является основой нефропротективного эффекта [30-32]. Лерканидипин является наиболее эффективным и безопасным при лечении АГ или ИБС у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Благодаря его высокой вазоселективности, он оказывает минимальное кардиодепрессивное и хронотропное действие [30-32].

Механизмы гипотензивного действия ингибиторов АПФ и БКК различаются, что и определяет потенцирующее действие данных классов препаратов при их совместном применении у больных АГ. Вазодилатирующее действие БКК реализуется за счет препятствия входа ионов кальция в клетку, а гипотензивное действие ингибиторов АПФ опосредуется через РААС. Подобная комбинация эффективна у самого широкого круга пациентов как с высоко-, так и с низкорениновыми формами АГ. Совместное применение ингибиторов АПФ и БКК позволяет «нейтрализовать» контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность каждого препарата в отдельности. Так, ингибиторы АПФ подавляют ак-

Таблица 2. Классификация БКК, используемых при лечении АГ [по 29]

Группа (тканевая селективность)	I поколение	II поколение		III поколение
		II а (Лекарственные формы)	II б (Химические соединения)	
Дигидропиридины (Сосуды>сердце)	Нифедипин	Нифедипин-GITS Исрадин-СРО Никардипин-ER Фелодипин-ER	Исрадин Никардипин Нимодипин Нилвадипин	Амлодипин Лацидипин Манидипин Лерканидипин
Бензотиазепины (Сосуды=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем-SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины (Сосуды<сердце)	Верапамил	Верапамил-SR	Анипамил Галлопамил	

тивность ренин-ангиотензиновой и симпат-адреналовой систем, активация которых снижает эффекты БКК.

Присутствие до недавнего времени на российском фармацевтическом рынке только двух фиксированных комбинаций ингибитора АПФ с дигидропиридиновым БКК [лизиноприл+амлодипин (Экватор); периндоприл+амлодипин (Престанс)] стало предпосылкой появления еще одной фиксированной комбинации ингибитора АПФ (эналаприл) с дигидропиридиновым БКК (лерканидипином) – Корипрен®.

Как указывалось выше, преимуществами фиксированных комбинаций (в данном случае, эналаприл+ лерканидипин) являются высокая эффективность, меньше число нежелательных явлений и лучшая переносимость лечения, высокая приверженность пациентов к лечению [25-27,33]. Еще одним достоинством данной комбинации является органопротективный эффект, особенно, ренопротективный, проявляющийся в снижении внутриклубочкового давления и экскреции альбумина [34]. Этот эффект определяет преимущества применения данной комбинации у пациентов с микроальбуминурией, диабетической и недиабетической нефропатией [34].

Необходимо также отметить, что ингибиторы АПФ и БКК не имеют негативных метаболических эффектов,

что дает преимущества при лечении данной комбинацией пациентов с метаболическим синдром [35, 36].

Заключение

Таким образом, с позиции клинических Рекомендаций [2,4] большинству пациентов для достижения целевого АД необходима комбинированная антигипертензивная терапия. Комбинация антагониста кальция и ингибитора АПФ обеспечивает не только адекватный гипотензивный эффект, но и максимальную органопротекцию.

Фиксированная комбинация БКК 3-го поколения (лерканидипин) и ингибитора АПФ (эналаприл) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, хорошей переносимостью, значительным органопротективным эффектом, метаболически нейтральна. Она представляет особый интерес в лечении пациентов с АГ пожилого возраста, с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, с наличием поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия).

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention 2008; 7 (6) suppl 2: 1-31. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1-31).
2. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Systemic Hypertension 2010; (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26).
3. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood Press 2007;16(3):135-232.
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Journal of Hypertension 2013; 31 (7):1281-1357
5. Lüscher TF. Heterogeneity of endothelial dysfunction in hypertension. Eur Heart J 1992;13 Suppl D:50-5.
6. Higashi Y, Kihara Y, Noma K. Endothelial dysfunction and hypertension in aging. Hypertens Res 2012;35(11):1039-47.
7. Zhang M, Wang G, Wang A, et al. Association of hypertension with coexistence of abnormal metabolism and inflammation and endothelial dysfunction. Blood Press 2013;22(3):151-7.
8. Masoli O, Redruello M, Baliño NP, et al. Use of nebivolol for the treatment of endothelial dysfunction in patients with hypertension: the EDEN registry. J Cardiovasc Pharmacol 2008;51(2):202-7.
9. Toma L, Stancu CS, Sanda GM, Sima AV. Anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms of amlodipine action to improve endothelial cell dysfunction induced by irreversibly glycated LDL. Biochem Biophys Res Commun 2011;411(1):202-7.
10. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Valsartan improves endothelial dysfunction in hypertension: a randomized, double-blind study. Cardiovasc Ther 2009;27(3):151-8.
11. Sharifi AM, Li JS, Endemann D, Schiffrin EL. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1998;16(4):457-66.
12. Tsuji S, Node K. Vascular endothelial dysfunction as a mechanistic factor for metabolic syndrome. Nihon Rinsho 2011;69 Suppl 1:295-300.
13. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention 2007; 6 (6) suppl 2: 1-22. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6(6) Приложение 2: 1-22)
14. IDF DIABETES ATLAS (Sixth edition). Available at: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf. Accessed : 23.02.2014
15. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Singledrug therapy for hypertension in men. a comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Engl J Med 1993; 328: 9-14.
16. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med 2009; 122 (3): 290-300.
17. Hilleman DE. Adherence and health care costs with single-pill fixed-dose combinations in hypertension management. J Manag Care Pharm 2014;20(1):93-100.
18. Sicras Mainar A1, Galera Llorca J, Muñoz Ortí G, Navarro Artieda R. Influence of compliance on the incidence of cardiovascular events and health costs when using single-pill fixed-dose combinations for the treatment of hypertension. Med Clin (Barc) 2011;136(5):183-91.
19. ASCOT – blood pressure arm confirms efficacy of amlodipine/perindopril (Norvasc)/Coversyl) regimen. Cardiovasc J S Afr 2005;16(5):271-2
20. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2010 3;375(9721):1173-81.
21. Davis BR, Whelton PK; ALLHAT Collaborative Research Group. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension. N Engl J Med 2009;360(11):1148-9
22. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547-59.
23. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012; 367 (23): 2204-13
24. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359 (23): 2417-28
25. Borghi C, Santi F. Fixed combination of lercanidipine and enalapril in the management of hypertension: focus on patient preference and adherence. Patient Prefer Adherence 2012;6:449-55.
26. Fixed combination enalapril/lercanidipine in routine treatment: consistent RR reduction with kidney protection. MMW Fortschr Med 2011;153(3):42-3.
27. Scholze J, Bramlage P, Trenkwalder P, Kreutz R. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of lercanidipine and enalapril in daily practice. A comparison of office, self-measured and ambulatory blood pressure. Expert Opin Pharmacother 2011;12(18):2771-9.
28. Oksa A, Stefková K, Fedelesová V, et al. Metabolic effects of enalapril in the treatment of essential hypertension. Cor Vasa 1992;34(4):329-41.
29. Toyo-Oka T, Nayler W.G. Third generation calcium entry blockers. Blood Pressure 1996; 5(4): 206-8.
30. Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. Curr Med Res Opin 2013;29(12):1727-35.
31. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. Vasc Health Risk Manag 2005;1(3):173-82.
32. Millar-Craig M, Shaffu B, Greenough A, et al. Lercanidipine vs lacidipine in isolated systolic hypertension. J Hum Hypertens 2003;17(11):799-806.
33. Borghi C, Cicero AF. Rationale for the use of a fixed-dose combination in the management of hypertension: efficacy and tolerability of lercanidipine/enalapril. Clin Drug Investig 2010;30(12):843-54.
34. Egan CG, Pontremoli R. Role of the fixed-dose combination lercanidipine-enalapril in renal protection. J Nephrol 2011;24(4):428-37.
35. Barrios V, Escobar C, de la Figuera M, et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study. Int J Clin Pract 2008;62(5):723-8.
36. Al-Thanoon ZA, Mahmood IH. Effects of Losartan vs. Enalapril on the Markers of Metabolic Syndrome. Oman Med J 2012;27(1):27-30.

Поступила: 04.02.2014

Принята в печать: 10.02.2014