

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВАЗОПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВОЙ КОМБИНАЦИИ – БЕТА-БЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛА (2,5/5 МГ) И ДИУРЕТИКА ГИДРОХЛОРТИАЗИДА (6,25 МГ)

О.Д. Остроумова*, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук

Московский государственный медико-стоматологический университет.

127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Антигипертензивная эффективность и вазопротективные свойства новой комбинации – бета-блокатора бисопролола (2,5/5 мг) и диуретика гидрохлортиазида (6,25 мг)

О.Д. Остроумова*, А.Г. Сазонова, К.У. Резникова, А.В. Средняков, Е.А. Смолярчук

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации бисопролола (БП) и гидрохлортиазида (ГХТ) на уровень артериального давления (АД) и кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1-й степени.

Материал и методы. В несравнительное открытое исследование включено 18 пациентов с АГ 1-й степени (7 мужчин, 11 женщин; возраст $50,1 \pm 5,7$ лет). Все пациенты получали комбинацию селективного бета1-адреноблокатора БП 2,5-5 мг и диуретика ГХТ 6,25 мг. Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения выполнены стандартное клиническое обследование, суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование среднечеребральных артерий с оценкой цереброваскулярной реактивности.

Результаты. Через 12 недель лечения (12 пациентов БП 5 мг/ГХТ 6,25 мг, 6 пациентов – БП 2,5 мг/ГХТ 6,25 мг) целевой уровень АД ($<140/90$ мм рт.ст.) достигнут в 100% случаев. Отмечено значимое снижение АД, как по данным рутинного измерения, так и по результатам СМАД. Исследование кровотока в среднечеребральных артериях выявило значимое увеличение коэффициента реактивности в ответ на пробы с гипер- и гиповентиляцией.

Заключение. Фиксированная комбинация БП и ГХТ имеет высокую антигипертензивную и вазопротективную эффективность.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, фиксированная антигипертензивная комбинация, бисопролол, церебральная гемодинамика.

РФК 2010;6(1):48–52

Antihypertensive efficacy and vasoprotective properties of a new combination of beta-blocker, bisoprolol (2,5/5 mg) and diuretic, hydrochlorothiazide (6,25 mg)

O.D. Ostroumova*, A.G. Sazonova, K.U. Reznikova, A.V. Srednjakov, E.A. Smolyarchuk

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Aim. To study influence of the fixed bisoprolol (BIS) + hydrochlorothiazide (HCT) combination on blood pressure (BP) level and a blood flow in middle cerebral artery in patients with a arterial hypertension (HT), 1 degree.

Material and methods. 18 patients with HT 1 degree (7 men, 11 women; age $50,1 \pm 5,7$ y.o.) were included in the non-comparative open study. All patients received a combination of selective beta1-adrenoblocker (BIS 2.5-5 mg) and diuretic (HCT 6,25 mg). Initially and in 12 weeks of the treatment all patients had a standard clinical examination, ambulatory BP monitoring, ultrasonography of mesencephalic arteries for evaluation of the cerebrovascular blood flow reactivity.

Results. The target BP level ($<140/90$ mm Hg) in 12 weeks of the treatment (12 patients received BIS 5 mg/HCT 6,25 mg, 6 patients - BIS 2,5 mg/HCT 6,25 mg) was reached in 100% of patients. Besides, significant increase in cerebral blood flow reactivity was found in tests with hyper- and hyperventilation.

Conclusion. The fixed BIS/HCT combination has high antihypertensive and vasoprotective efficacy.

Key words: arterial hypertension, fixed antihypertensive combination, bisoprolol, cerebral blood flow.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):48–52

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

Основной причиной трудностей в лечении артериальной гипертензии (АГ) является многофакторность данного заболевания, поскольку у пациента одновременно имеются несколько механизмов подъема и поддержания повышенного артериального давления (АД). Поэтому монотерапия эффективна максимум у 40% пациентов [1]. Одним из путей улучшения ситуации является расширение показаний для использования комбинированной антигипертензивной терапии. Безусловно, появление фиксированных комбинаций от-

крывает в этой связи большие перспективы. Они обладают высокой эффективностью, обусловленной комбинацией различных воздействий на сердечно-сосудистую систему, хорошей переносимостью, связанной с низкой дозировкой составляющих компонентов. Кроме того, необходимо отметить простоту использования, способную улучшить приверженность пациентов лечению. Поэтому данная группа препаратов оптимальна в качестве стратегии первого выбора, то есть именно с нее имеет смысл начинать лечение пациентов с АГ [1].

Одной из рекомендуемых в настоящее время рациональных двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций является сочетание бета-блокатора и диуретика [2]. Так, обоснование комбинирования антигипертензивных препаратов с разными механизмами действия, главным образом, заключается в ожидании усиления антигипертензивной активности. Последняя

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профболезней

Сазонова Ангелина Геннадьевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней

Резникова Каринэ Уктамовна, аспирантка кафедры факультетской терапии и профболезней

Средняков Алексей Васильевич, к.м.н., доцент той же кафедры

Смолярчук Елена Анатольевна, к.м.н., ст.лаб. той же кафедры

обусловлена различным воздействием компонентов на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, существует дополнительный антигипертензивный эффект за счет ослабления контррегуляторных механизмов, запускающихся в начале фармакологического вмешательства и ухудшающих гипотензивное действие лекарственных препаратов. Например, бета-блокаторы вызывают задержку натрия и повышение тонуса периферических сосудов, что ослабляет их антигипертензивную активность. Назначение диуретиков, антигипертензивное действие которых связано с мочегонным и вазодилатирующим действием, приводит к выведению жидкости из организма с потерей натрия, что позволяет усилить действие бета-адреноблокаторов. Бета-блокаторы, в свою очередь, подавляя активность симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (которая активируется при действии диуретиков), усиливают антигипертензивную активность диуретиков. Кроме того, комбинация бета-блокаторов и диуретиков привлекает внимание из-за низкой стоимости [1].

Основным ее недостатком является то, что оба компонента — бета-блокатор и диуретик — негативно влияют на липидный и углеводный обмен, а также снижают потенцию [1]. Чтобы уменьшить неблагоприятное влияние этой комбинации на обмен липидов и глюкозы, следует назначать небольшие дозы мочегонных — не более 6,25 мг гидрохлортиазида (ГХТ), а также использовать только высокоселективные бета-блокаторы (например, бисопролол) [1,2]. Как известно, обладая высокой селективностью, бисопролол нейтрален в отношении углеводного и липидного обмена, не ухудшает периферический кровоток [3,4]. Кроме того, бисопролол даже улучшает потенцию [5].

К наиболее известным фиксированным комбинациям диуретика и бета-блокатора относятся: Тенорик (атенолол 50/100 мг + хлорталидон 25 мг; IPCA Laboratories Ltd, Индия), Лопрессор НСТ (метопролол 50/100 мг + ГХТ 25/50 мг; препарат в РФ не зарегистрирован), Индерид (пропранолол 40/80 мг + ГХТ 25 мг; препарат в РФ не зарегистрирован) и др. Как видно, ни одна из этих комбинаций не соответствует современным требованиям и не может быть рекомендована для лечения пациентов с АГ. Данные комбинации содержат либо высокие дозы ГХТ (Лопрессор НСТ, Индерид), либо диуретик хлорталидон, а также в их состав входят малоселективные бета-блокаторы со всеми присущими побочными эффектами.

Поэтому вызывает огромный интерес появление в России фиксированной комбинации высокоселективного бета-блокатора бисопролола 2,5/5/10 мг и ГХТ 6,25 мг — Лодоз (Никомед, Дания). Данный препарат эффективно снижает систолическое и диастолическое АД на протяжении всех суток при однократном

приеме [6].

Эффективность комбинации бисопролол+ГХТ (БП+ГХТ) в достижении целевого диастолического АД составляет 71-84%. При этом на фоне приема БП+ГХТ 2,5/6,25 целевого АД достигают почти 2/3 пациентов, БП+ГХТ 5/6,25 — 3/4 пациентов, а при использовании максимальной дозировки данной комбинации (10/6,25) — 80% пациентов [7]. Как известно, наиболее сложной задачей является лечение пациентов с изолированной систолической АГ, поскольку нормализация систолического АД — наиболее трудная задача. Показано, что 72% пожилых пациентов с изолированной систолической АГ реагируют на прием комбинации БП+ГХТ (Лодоз) в минимальной дозе (2,5/6,25), среднее снижение АД составило 20 мм рт.ст. [8].

Из-за невысоких дозировок составных компонентов комбинация БП+ГХТ отличается высокой переносимостью — частота побочных эффектов сопоставима с таковой плацебо [7]. При этом отмена из-за неблагоприятных эффектов на фоне лечения данной комбинацией составляет 5,1%, меньше, чем на фоне плацебо — 6,3%, и значительно меньше по сравнению с терапией амлодипином (почти 10%) и эналаприлом (7%) [7].

Продemonстрирована и метаболическая нейтральность комбинации БП+ГХТ в отношении углеводного, липидного, электролитного и пуринового обменов [9].

Таким образом, новая фиксированная комбинация бета-блокатора и диуретика (Лодоз) является единственной в своем классе, отвечающей современным требованиям, предъявляемым к антигипертензивным препаратам. Она лишена отрицательных свойств, присущих данному виду антигипертензивных комбинаций. Лодоз может применяться у всех пациентов с АГ, кроме пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, где препарат должен назначаться с ингибитором АПФ, антагонистом рецепторов к ангиотензину II или с дигидропиридиновым антагонистом кальция [1].

Мы хотели бы представить свой собственный опыт применения препарата Лодоз у 18 пациентов с АГ 1-й степени.

Цель исследования — изучение влияния фиксированной комбинации бисопролол и гидрохлортиазид (Лодоз) на уровень АД и кровоток в средней мозговой артерии у пациентов с эссенциальной АГ.

Материал и методы

В несравнительное открытое исследование включено 18 (7 мужчин, 11 женщин) пациентов с впервые выявленной или нелеченой АГ 1-й степени (средняя длительность АГ — $7,6 \pm 3,4$ года) в возрасте 36-63 лет (средний возраст $50,1 \pm 5,7$ лет). Из них систоло-диастолический вариант АГ имел место у 76% пациентов, а изолированная систолическая АГ — у 24% без ме-

таболического синдрома и сахарного диабета. У всех больных исходно отмечен нормальный уровень глюкозы натощак. Повышение общего холестерина более 5,0 ммоль/л выявлено в 44,4% случаев (8 из 18 человек), однако, ни в одном случае общий холестерин не превысил 6,0 ммоль/л. Гипертрофия миокарда левого желудочка, по данным ЭхоКГ, обнаружена у 66,7% больных, утолщение комплекса интима-медиа правой и/или левой сонных артерий – у 77,8%. Пациенты были информированы об участии в исследовании.

Все пациенты получали комбинацию селективного бета1-адреноблокатора бисопролола 2,5-5 мг и диуретика гидрохлортиазида 6,25 мг (Лодоз; Никомед, Дания) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Через 4 недели при недостижении целевого АД (менее 140 и 90 мм рт.ст.), доза препарата на однократный прием была изменена – бисопролола 5 мг и диуретика гидрохлортиазида также 6,25 мг. Срок наблюдения – 12 недель с момента достижения целевого АД.

Всем пациентам исходно и в конце периода наблюдения, помимо стандартного общеклинического обследования и измерения АД по методу Короткова, выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое исследование среднечерепных артерий с оценкой цереброваскулярной реактивности.

Транскраниальную доплерографию (аппарат Siemens, Elegra, датчик частотой 2,5 МГц) проводили после 5-минутной адаптации обследуемого в положении лежа через темпоральное окно [10]. В режиме триплексного сканирования измеряли среднюю скорость кровотока, рассчитывали коэффициент реактивности в правой и левой средних мозговых артериях по общепринятым формулам [10]. При пробах показатели кровотока определяли на обеих сторонах исходно, во время гипервентиляции (1,5 мин) или задержки дыхания (40 с), сразу после окончания пробы. Временной интервал между пробами составлял не менее 15 мин [11]. СМАД проводили всем пациентам с использованием комплекса ABPM-04 фирмы "Meditech" (Венгрия). Мониторирование проводили в течение 24-х часов с 15-минутными интервалами в дневное время и с 20-минутными интервалами в ночные часы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 5.0. Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Гипотезу о равенстве средних оценивали по F-критерию (дисперсионный анализ). Для изучения распределения дискретных признаков применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности хи-квадрат по Пирсону.

Результаты

Через 12 недель фармакотерапии в стабильной дозе

Таблица 1. Показатели офисного АД через 12 недель антигипертензивной терапии комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных (М±м)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт.ст.	158,0±1,17	134,1±2,39*
ДАД, мм рт.ст.	95,4±3,19	84,2±3,02*
ЧСС, уд./ми	86,0±1,72	74,1±3,06*

* – p<0,05 по сравнению с исходными данными; здесь и далее САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД

Таблица 2. Показатели СМАД через 12 недель антигипертензивной терапии комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных (М±м)

Показатель	Исходно	Через 12 недель
Среднедневное САД, мм рт.ст.	164,7±3,43	134,4±3,69*
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	94,8±2,46	79,8±2,98*
Среднечасовое САД, мм рт.ст.	126,1±2,84	118,1±3,25*
Среднечасовое ДАД, мм рт.ст.	76,8±1,21	70,4±1,18*

* – p<0,05 по сравнению с исходными данными

по данным рутинного измерения отмечено статистически значимое снижение систолического и диастолического АД, а также частоты сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 1):

У всех пациентов удалось достигнуть целевого уровня АД менее 140/90 мм рт.ст., при этом 12 пациентов получали Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг 1 табл. утром, а 6 пациентов – в дозе 5/6,25 мг 1 табл. в сутки утром. Кроме того, у 12 (66,6%) пациентов удалось достигнуть уровня АД менее 130/80 мм рт.ст., из которых 83,3% получали Лодоз 5/6,25 мг, а остальные Лодоз 2,5/6,25 мг.

По данным СМАД, также отмечено значимое снижение систолического и диастолического АД в дневные и в ночные часы (табл. 2):

Средняя скорость кровотока исходно составила в левой среднечерепной артерии 63,17±3,56 см/с, а в правой – 62,11±4,75 см/с. В конце периода наблюдения значимых изменений средней скорости кровотока не обнаружено (в левой среднечерепной артерии она составила 68,11±4,15 см/с, в правой среднечерепной артерии – 61,7±2,78 см/с). Однако через 12 недель фармакотерапии препаратом Лодоз в стабильной дозе выявлено значимое увеличение коэффициента реактивности в ответ на гиперкапническую (как в правой, так и в левой среднечерепной артериях) и гипокapническую нагрузку (в правой среднечерепной артерии) (табл. 3).

Кроме того, почти в 2 раза уменьшилось количество пациентов со сниженным коэффициентом реактивности

Таблица 3. Коэффициент реактивности на фоне антигипертензивного лечения комбинацией БП+ГХТ в стабильной дозе у обследованных больных ($M \pm m$)

Коэффициент реактивности	Исходно	Через 12 недель
Гипокапническая нагрузка (проба с гипервентиляцией)		
Правая среднемозговая артерия	0,29±0,003	0,34±0,003*
Левая среднемозговая артерия	0,34±0,002	0,36±0,019
Гиперкапническая нагрузка (проба с задержкой дыхания)		
Правая среднемозговая артерия	1,28±0,031	1,33±0,018*
Левая среднемозговая артерия	1,24±0,029	1,29±0,009*

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

на гипокапническую нагрузку. Исходно в левой среднемозговой артерии снижение коэффициента реактивности ниже нормальных величин (0,3-0,5) отмечено в 44,4% случаев, в правой среднемозговой артерии — в 50%. В конце периода наблюдения снижение коэффициента реактивности на гипокапническую нагрузку выявлено лишь в 22,8 и 27,8% случаев, соответственно. Также значительно уменьшилось количество пациентов со сниженными значениями (норма 1,3-1,6) коэффициента реактивности на гиперкапническую нагрузку. До лечения снижение этого коэффициента обнаружено в 66,7% (левая среднемозговая артерия) и 61,1% случаев (правая среднемозговая артерия), тогда как через 12 недель антигипертензивной терапии препаратом Лодоз в стабильной дозе — в 45,5 и 38,9% случаев, соответственно.

Обсуждение

Полученные нами результаты совпадают с имеющимися литературными данными о высокой антигипертензивной эффективности комбинации БП+ГХТ в отношении как диастолического, так и систолического АД, в том числе у больных с изолированной систолической АГ [7,8]. Целевое АД по результатам рутинного измерения в нашем исследовании был достигнуто в 100% случаев, что превышает имеющиеся в литературе показатели (71-84% для всех доз, включая дозу 10/6,25 мг — не использовавшуюся в нашем исследовании) [7,8]. Однако в других исследованиях комбинация БП+ГХТ использовалась для лечения пациентов с АГ 1-2-й степени, тогда как в нашем все пациенты имели АГ 1-й степени. Мы также подтвердили высокую антигипертензивную эффективность комбинации БП+ГХТ на протяжении суток при однократном приеме утром [6].

Как известно, АГ является ведущим фактором риска инсульта [1,2]. Помимо острых нарушений мозгового кровообращения, при длительном течении АГ развивается особая форма его хронической недостаточности — гипертоническая лейкоэнцефалопатия, которая проявляется прогрессирующей деструкцией белого

вещества головного мозга и, как следствие, развитием сосудистой деменции подкоркового типа [12]. В основе патологического воздействия АГ на головной мозг лежит микроангиопатия мелких интрацеребральных сосудов.

В последнее время отечественные и зарубежные исследователи придают большое значение оценке цереброваскулярной реактивности как более чувствительному показателю состояния мозгового кровотока по сравнению с параметрами кровотока в покое [10, 13]. Под цереброваскулярной реактивностью понимают способность мозговых артерий изменять диаметр в ответ на воздействие различного рода специфических стимулов. Как оказалось, именно уровень реактивности мозговых сосудов определяет состояние цереброваскулярного резерва, сохранность которого в свою очередь обеспечивает функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения [14]. Однако данные литературы о цереброваскулярной реактивности у больных АГ крайне малочисленны. В большинстве этих работ указывается на отсутствие значимых различий в скоростных показателях кровотока в покое между больными АГ и пациентами того же возраста с нормальным АД [10, 15]. Некоторые авторы выявили статистически значимое увеличение скоростных показателей кровотока у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами [16]. Однако другие авторы обнаружили снижение скорости кровотока при АГ [17].

Гиперкапническая проба (ингаляция газовой смеси 5-7% CO_2 в воздухе или задержка дыхания) получила широкое распространение в исследовании цереброваскулярной реактивности. В норме гиперкапния снижает тонус преимущественно мелких артериол мозга, происходит снижение периферического сопротивления и увеличение скорости кровотока по внутричерепным артериям [18]. Существует модификация гиперкапнической пробы — внутривенное введение ацетазоламида (ингибитор карбоангидразы, вызывающий дилатацию церебральных артерий) [14]. По мнению ряда авторов, получаемые при пробе с задержкой дыхания параметры цереброваскулярной реактивности прямо коррелируют с показателями при вдыхании газовой смеси CO_2 и введением ацетазоламида [19]. Гипокапния (при гипервентиляции) приводит к изменениям противоположного характера — сужению артерий мозга и, как следствие, к повышению индексов резистентности и снижению скоростных показателей кровотока [14].

В литературе данные о цереброваскулярной реактивности при АГ малочисленны и противоречивы [10, 13, 15, 20]. Так, Н. Maeda и соавт. [13] при проведении проб с гипо- и гиперкапнией у пациентов с АГ обнаружили значимое снижение цереброваскулярной реактивности по сравнению с контролем. Кроме того, ав-

торы выявили у больных с АГ отрицательную корреляцию уровня цереброваскулярной реактивности с возрастом и длительностью заболевания. E. Troisi и соавт. [11] при проведении пробы с задержкой дыхания выявили у пациентов с АГ снижение коэффициента цереброваскулярной реактивности на 56%. В то же время, A. Ficzer и соавт. [10] (проба с ацетазоламидом), S. Signorelli и соавт. [15] (пробы с гипервентиляцией, с задержкой дыхания и с приемом нитроглицерина), а также L. Malatino и соавт. [20] (проба с гипервентиляцией) не обнаружили значимых различий цереброваскулярной реактивности при АГ без сердечно-сосудистых осложнений и в контроле.

До настоящего времени практически не изучено влияние антигипертензивных препаратов отдельных групп и фиксированных комбинаций на цереброваскулярную реактивность.

Нами впервые оценено влияние терапии фиксиро-

ванной комбинацией БП+ГХТ (Лодоз) в течение 12 недель на скорость кровотока в средней мозговой артерии и коэффициент реактивности у больных АГ. Обнаружено, что этот препарат улучшает цереброваскулярную реактивность у этих пациентов (коэффициент реактивности на гипер- и гипokaпническую нагрузку статистически значимо увеличился).

Безусловно, проведенное исследование имеет методические ограничения, поскольку оно было несравнительным и открытым.

Заключение

У больных с эссенциальной АГ фиксированная комбинация БП+ГХТ (Лодоз) обладает высокой антигипертензивной эффективностью, а также способна улучшать церебральную гемодинамику, то есть обладает вазопротективным эффектом.

Литература

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2007.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов (третий пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6 Приложение 2):1-32.
3. Haneda T, Ido A, Fujikane T, et al. Effect of bisoprolol, a beta 1-selective beta-blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension (in Japanese). Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1998;35(1):33-8.
4. Fogari R, Zoppi A, Corradi L, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;33(4):534-9.
5. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. J Sex Marital Ther. 1992;18(4):325-31.
6. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension. Clin Cardiol. 1993;16(10):732-6.
7. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N. et al. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/HCTZ versus amlodipine, enalapril, and placebo. Cardiovasc Rev Rep. 1996;17(11):33-45.
8. Benetos A., Consoli S., Safavian A. et al. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension. Am Heart J. 2000;140(4):E11.
9. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V. et al. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment. Am Heart J. 1995;130(2):359-66.
10. Ficzer A., Valikovics A., Fülesdi B. et al. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. J Clin Ultrasound. 1997;25(7):383-9.
11. Troisi E., Attanasio A., Matteis M. et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. J Neurol Sci. 1998;159(1):115-9.
12. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М.: Медицина; 1997.
13. Maeda H., Matsumoto M., Handa N. et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. J Hypertens. 1994;12(2):191-7.
14. Верещагин Н.В., Бархатов Д.Ю., Лжибладзе Д.Н. Оценка цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Журн неврол психиатр им СС Корсакова. 1999;99(2):57-64.
15. Signorelli S.S., Buttò G., Riggio F. et al. Changes in cerebral vasomotor reactivity in relation to respiratory and metabolic stimuli: an analysis of its behavior in hypertensive and normotensive subjects. Clin Ter. 1996;147(10):469-74.
16. Aizawa T., Tazaki Y., Gotoh F. Cerebral circulation in cerebrovascular disease. World Neurol. 1961;2:635-48.
17. Sugimori H., Ibayashi S., Irie K. et al. Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial Doppler study. Stroke. 1994;25(7):1384-9.
18. Markwalder T.M., Grolimund P., Seiler R.W. et al. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. J Cereb Blood Flow Metab. 1984;4(3):368-72.
19. Müller M., Voges M., Piepgras U., Schimrigk K. Assessment of cerebral vasomotor reactivity by transcranial Doppler ultrasound and breath-holding. A comparison with acetazolamide as vasodilatory stimulus. Stroke. 1995;26(1):96-100.
20. Malatino L.S., Bellofiore S., Costa M.P. et al. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients. Stroke. 1992;23(12):1728-32.

Поступила 27.01.2010

Принята в печать 18.02.2010