

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМОГО ИНГИБИТОРА РЕНИНА АЛИСКИРЕНА В КОМБИНАЦИИ С БЛОКАТОРОМ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ВАЛСАРТАНОМ И АНТАГОНИСТОМ КАЛЬЦИЯ АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ И ПОДАГРОЙ

О.В. Дралова, М.Л. Максимов*

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

Клинический случай применения прямого ингибитора ренина алискирена в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном и антагонистом кальция амлодипином у пациента с артериальной гипертензией и подагрой

О.В. Дралова, М.Л. Максимов*

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

Оптимизация фармакотерапии пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и подагры остается весьма актуальной. Достижение целевых значений артериального давления возможно при применении комбинаций антигипертензивных препаратов, сочетающих в себе высокую эффективность, нейтральный метаболический профиль и высокую безопасность, в частности комбинацию валсартана, амлодипина и алискирена. Представлен клинический случай применения алискирена в комбинации с валсартаном и амлодипином у больного с артериальной гипертензией и подагрой.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, подагра, валсартан, амлодипин, алискирен.

РФК 2011;7(4):468–472

Combination of direct rennin inhibitor – aliskiren, angiotensin II receptor blocker – valsartan, and calcium channel blocker – amlodipine, in therapy of hypertensive patient with gout (case report)

O.V. Dralova, M.L. Maksimov*

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

Pharmacotherapy optimization in patients with arterial hypertension and gout is very important. Achievement of the target blood pressure levels is possible with the use of combinations of effective antihypertensive drugs with neutral metabolic profile and safety, in particular a combination of valsartan, amlodipine and aliskiren. Clinical case of this combination use in patient with arterial hypertension and gout is presented.

Key words: arterial hypertension, gout, valsartan, amlodipine, aliskiren.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):468–472

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

Введение

Подагра — системное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов уратов в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, — является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В настоящее время подагра рассматривается как важная общемедицинская проблема, что связано не только с увеличением распространенности болезни, но и с полученными данными о влиянии гиперурикемии на прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [1]. По мнению экспертов, подагра является метаболическим заболеванием, а гиперурикемия — одним из важнейших компонентов метаболического синдрома (МС) [2]. Результаты обследования в рамках исследовательской

программы NHANES III показали, что частота МС у больных подагрой более чем в 2 раза превышает таковую в популяции, достигая 65% в возрасте старше 60 лет [3].

В рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанных экспертами ВНОК в 2010 г., рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ1 (БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве дополнительных классов антигипертензивных препаратов для комбинированной терапии могут использоваться α -адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов и прямой ингибитор ренина. При выборе антигипертензивного препарата у больных подагрой необходимо учитывать не только эффективность снижения артериального давления, но и метаболические аспекты его применения, поэтому препаратами выбора у таких пациентов считаются БРА, ИАПФ и АК. Кроме того, важным в фармакотерапии пациентов является удобный режим приема, отсутствие гипотензивных реакций, от-

Сведения об авторах:

Дралова Ольга Викторовна — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Максимов Максим Леонидович — к.м.н., доцент той же кафедры

сутствие отрицательного влияния на липидный обмен и возможность комбинации с другими препаратами.

Клинический случай

Приводим историю болезни пациента Е., 63 лет, поступившего в терапевтическое отделение городской клинической больницы №23 им. Медсантруд в сентябре 2009 г. На момент обращения предъявлял жалобы на тошноту, сухость во рту, боли в суставах, эпизоды головных болей, шаткость при ходьбе, повышенную утомляемость, снижение работоспособности. В анамнезе около 15 лет отмечает повышение артериального давления (АД) до максимальных цифр систолического АД (САД) 200 мм рт.ст. и диастолического АД (ДАД) 120 мм рт.ст. Ранее у пациента выявляли дислипидемию, однако гиполипидемическую терапию не получал. В течение 5 лет страдает подагрой (диагноз подагры был определен на основании 8 из 12 классификационных критериев, предложенных Wallace с соавторами, рекомендованных АРА в 2001 г). По поводу подагрического артрита получает нестероидные противовоспалительные средства, базисной терапии не получает, диету не соблюдает. Работает инженером, в связи с развитием подагрического артрита ведет малоподвижный образ жизни. Курил до 2002 г., индекс курильщика 15 пачко/лет, употребление алкоголя — редкое, умеренное. Амбулаторно принимал гидрохлортиазид в дозе 12,5 мг/сут, атенолол — в дозе 25 мг 2 раза/сут. До недавнего времени удавалось удерживать АД на цифрах 140-155/85-95 мм рт.ст. на дозе гидрохлортиазид 12,5 мг/сут и атенолола в дозе 50 мг/сут. В последние 2 мес отметил эпизоды головных болей, головокружений на фоне повышения АД до 180/110 мм рт.ст., что и стало поводом для обращения.

При осмотре обнаружено избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки с ее распределением по мужскому типу; рост 168 см; вес 103 кг; окружность талии 115 см; индекс массы тела (ИМТ) — 36,5 кг/м². АД на правой руке 165/100 мм рт.ст., на левой — 160/95

мм рт.ст. В результате обследования отмечено следующее: уровень глюкозы натощак не превышает верхнюю границу нормы (5,7 ммоль/л). При проведении глюкозотолерантного теста у пациента через 1 ч после приема 75 г сахара глюкоза крови 11,95 ммоль/л, а через 2 ч 10,08 ммоль/л, что было расценено как нарушение толерантности к глюкозе. Кроме того, выявлен повышенный уровень холестерина 6,1 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) 2,05 ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 1,0 ммоль/л, а липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) 3,7 ммоль/л, креатинин сыворотки в пределах нормы — 108 мкмоль/л, уровень мочевой кислоты 523 мкмоль/л, нормальный уровень активности ренина плазмы (АРП) 2,8 нг/мл/ч. В моче обнаружена микроальбуминурия 90 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила 64 мл/мин/1,73 м², а клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 90 мл/мин. На электрокардиограмме (ЭКГ) зарегистрировано горизонтальное положение ЭОС, признаки гипертрофии левого желудочка, без других патологических изменений, при эхокардиографии (ЭхоКГ) — умеренная гипертрофия миокарда обоих желудочков: индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) 148 г/м², толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) 13 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) 12 мм, фракция выброса (ФВ) 65%. Расширение аорты и обоих предсердий. Умеренная регургитация на аортальном и митральном клапанах.

По данным суточного мониторирования АД (СМАД) (рис. 1): максимальное САД — 188 мм рт.ст., минимальное САД — 130 мм рт.ст., максимальное ДАД — 112 мм рт.ст., минимальное ДАД — 76 мм рт.ст., среднее ДАД — 93 мм рт.ст., среднее САД — 158 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) — 65 мм рт.ст. Вариабельность САД нормальная. По степени ночного снижения САД пациент относится к категории non-dipper.

При проведении Холтеровского мониторирования ЭКГ за период наблюдения регистрировался синусовый ритм со средней частотой 75 уд/мин, минимальная ЧСС 56 уд/мин, максимальная ЧСС 131 уд/мин, 69 одичных суправентрикулярных экстрасистол. Эпизоды депрессии ST не выявлены.

Проведенное ультразвуковое обследование почек выявило наличие конкрементов по 3-4 мм в обеих почках.

При динамической сцинтиграфии почек (рис. 2) в положении сидя изображение левой почки визуализируется ниже правой на 3,0 см по уровню полюсов. Изображение правой и левой почек обычной формы и размеров, контуры неровные. Выявлено нарушение накопительно-выделительной способности левой и правой почек средней степени.

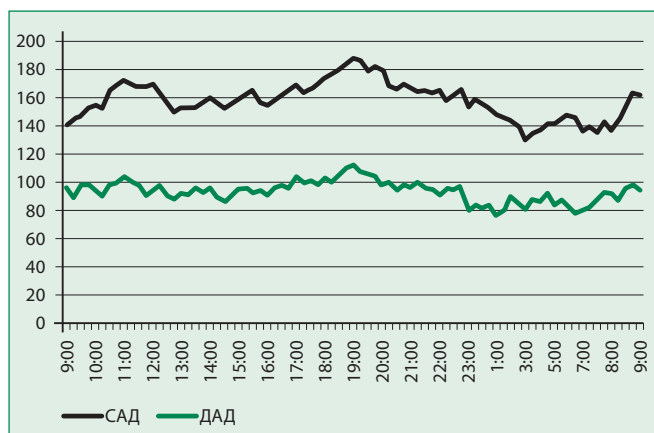


Рисунок 1. СМАД больного Е., 63 лет. Артериальная гипертензия III степени, очень высокий риск

Наличие у пациента абдоминального ожирения, АГ, нарушение толерантности к глюкозе, а также повышенный уровень мочевой кислоты свидетельствуют о наличии МС. Индивидуальный риск по таблице SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation) для данного пациента составил 9%.

Ранее проводимая терапия с использованием комбинации БАБ (атенолола) и тиазидного диуретика (гидрохлортиазида) не только не позволила достичь целевого уровня АД, но и является нерациональной в плане ухудшения течения МС, в частности усиления гипергликемии (исследование STAR) и липидных нарушений (исследование ASCOT), и противопоказана при гиперурикемии. Поэтому проводимая терапия должна быть существенно изменена.

Согласно Рекомендациям по диагностике и лечению подагры Европейской антиревматической лиги (Вена, 2005), оптимальное лечение подагры требует как фармакологических подходов, так и нефармакологических методов лечения. Необходимо обучение больного правильному образу жизни. Фармакологическая коррекция АГ у больных с подагрой должна не только обеспечивать надежный контроль АД, защиту органов мишеней (уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка и микроальбуминурии), но и по возможности оказывать положительное влияние на нарушенный метаболический статус таких пациентов. Целевыми уровнями АД у пациентов с МС, относящихся к группам высокого и очень высокого риска, являются цифры, не превышающие значений 130/80 мм рт.ст. Достичь этих показателей, как правило, удается лишь при применении комбинированной антигипертензивной терапии, что необходимо для воздействия на различные патогенетические звенья АГ, характерные для МС, — активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, гипervолемия, повышение общего периферического сосудистого сопротивления. У данного пациента, помимо прочего, задачей фармакотерапии было уменьшение уровня мочевой кислоты.

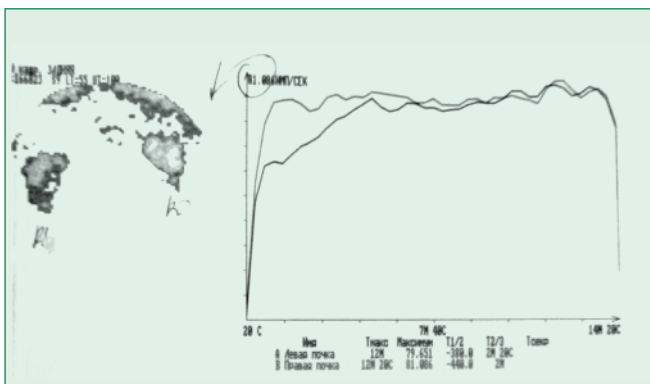


Рисунок 2. Динамическая нефросцинтиграфия больного Е., 63 лет

Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и БРА, для которых доказаны метаболическая нейтральность и органопротективное действие, положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. Одним из наиболее изученных БРА является валсартан (Диован, «Новартис Фарма»). При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять АК или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета (СД). В последние годы появляется все больше доказательств эффективности комбинаций БРА, ИАПФ с АК. В России в 2008 г. появилась фиксированная комбинация БРА валсартана и дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина — препарат Эксфорж («Новартис Фарма»). В последние годы в России зарегистрирован прямой ингибитор ренина алискирен (Расилез, «Новартис Фарма»). Добавление алискирена в составе комбинированной терапии пациентов позволяет эффективно и безопасно контролировать уровень АД.

Без наличия отчетливых показаний больным с АГ и МС не следует назначать низкоселективные β_1 -АБ, поскольку многие из них (в том числе атенолол) негативно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Пациентам с АГ и подагрой применение тиазидных диуретиков противопоказано.

Антигиперурикемическая терапия показана больным с персистирующей гиперурикемией и острыми атаками, артропатией, тофусами или рентгенологическими изменениями. Адекватная длительная антигиперурикемическая терапия аллопуринолом должна начинаться с низких доз (100 мг) и повышаться по 50–100 мг каждые 2–4 нед при необходимости. Дозы должны особенно тщательно подбираться у больных с хронической почечной недостаточностью. При токсичности аллопуринола возможно использование других ингибиторов ксантиноксидазы или урикозуриков.

Пациенту были даны подробные рекомендации по изменению образа жизни, диетические рекомендации, разъяснена важность контроля АД, уровня глюкозы крови.

После проведенного обследования пациенту были отменены атенолол и гидрохлортиазид, назначена терапия амлодипином в дозе 5 мг, валсартаном 160 мг один раз/сут. Кроме того, с целью коррекции гиперурикемии назначен аллопуринол в дозе 100 мг/сут.

На фоне приема комбинированной терапии в течение 2 нед побочных эффектов не отмечено, стали реже беспокоить жалобы на головную боль, головокружения. Пациент соблюдал рекомендации по изме-

нению питания. На момент визита АД на правой руке 150/90 мм рт.ст., на левой — 155/90 мм рт.ст. Уровень калия 5,0 ммоль/л, креатинин сыворотки 106 мкмоль/л, глюкозы натощак 4,9 ммоль/л, мочевая кислота 407 мкмоль/л, уровень АРП (3,3 нг/мл/ч).

Пациенту были повторно даны рекомендации по питанию, рекомендовано снизить калорийность пищи до 2000 ккал/сут, умеренные физические нагрузки (прогулки в парке в течение 40-50 мин в день и/или посещение плавательного бассейна), продолжить прием амлодипина в прежней дозе, дозу препарата валсартан увеличить до 320 мг/сут на два приема, а дозу аллопуринола до 150 мг/сут.

Через 2 нед (4 нед от начала терапии) назначенного лечения пациент отметил улучшение самочувствия — повышение работоспособности, появилось ощущение бодрости. За прошедший период отмечались 3 эпизода головных болей, головокружений на фоне повышения АД до 175/100 мм рт.ст. Пациент соблюдал рекомендации по диете и изменению физической активности. При осмотре АД на правой руке 145/85 мм рт.ст., на левой — 145/90 мм рт.ст. Лабораторные показатели: уровень калия 5,0 ммоль/л, креатинина 103 мкмоль/л, мочевой кислоты 327 мкмоль/л, глюкозы натощак (5,0 ммоль/л), повышенный уровень АРП (3,9 нг/мл/ч). Сохранились повышенный уровень холестерина 5,6 ммоль/л и триглицеридов (ТГ) 1,9 ммоль/л, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛВП) 0,95 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) 3,5 ммоль/л. Было принято решение добавить к проводимой терапии алискирен в дозе 150 мг один раз/сут, а дозу аллопуринола увеличить еще на 50 мг — до 200 мг/сут. Учитывая неэффективность диеты для контроля липидов плазмы, к терапии был добавлен симвастатин в дозе 20 мг.

Через 16 нед терапии у пациента отмечено снижение веса на 11 кг, ИМТ=32,6 кг/м². АД при самостоятельном контроле было на уровне 120-135/75-90 мм рт.ст., что явно ниже цифр, которые беспокоили пациента до изменения терапии. Существенно снизилось АД по данным СМАД (рис. 3): максимальное САД — 142 мм рт.ст., минимальное САД — 105 мм рт.ст., максимальное ДАД — 96 мм рт.ст., минимальное ДАД — 64 мм рт.ст., среднее ДАД — 81 мм рт.ст., среднее САД — 128 мм рт.ст., среднее пульсовое АД (ПАД) — 47 мм рт.ст. Вариабельность САД нормальная. По степени ночного снижения САД пациент перешел в категорию *dipper*. Гипертонических кризов за время наблюдения зарегистрировано не было. ТЗСЛЖ уменьшилась до 11 мм. Микроальбуминурия 42 ммоль/л. Уровень гликемии натощак составил 5,1 ммоль/л, через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы — 10,9 ммоль/л, через 2 ч — 9,4 ммоль/л. Сывороточный уровень мочевой кислоты — 320 мкмоль/л, креатинина — 97 ммоль/л; скорость клу-

бочковой фильтрации, рассчитанная по формуле MDRD, составила 72 мл/мин/1,73 м², а клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта — 90 мл/мин. Липиды крови: общий холестерин 5,1 ммоль/л, триглицериды 1,4 ммоль/л, ЛПНП 3,2 ммоль/л, ЛПВП 1,2 ммоль/л. АРП 2,9 нг/мл/час.

Следует отметить, что адекватная терапия и мероприятия по изменению образа жизни позволили значительно снизить риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений в данном клиническом случае до 4%.

Данный клинический пример демонстрирует возможность эффективного контроля уровня АД, липидного, углеводного и пуринового обменов у пациента с метаболическим синдромом в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Актуальной проблемой является применение патогенетически обоснованной, безопасной гипотензивной терапии, обеспечивающей адекватный контроль АД в течение суток. Гиперурикемия является важным и независимым предиктором прогрессирования и исходов сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому диагностика и лечение подагры, гиперурикемии, а также осложнений заболевания является важной проблемой фармакотерапии [4]. У больных подагрой, страдающих АГ, необходимо учитывать взаимосвязь сложных метаболических процессов, чтобы не увеличить риск терапевтически-индуцированной подагры. Далеко не все препараты, входящие в стандарты лечения сердечно-сосудистых заболеваний, удовлетворяют этим условиям у пациентов, страдающих подагрой. Все диуретики ингибируют экскрецию мочевой кислоты, приводя к гиперурикемии; БАБ также не являются препаратами выбора при сочетании подагры и АГ, так как они увеличивают инсулинорезистентность, тем самым усугубляя гиперурикемию [5].

В настоящее время известно, что метаболически нейтральными препаратами, обеспечивающими оптимальный контроль АД, являются АК дигидропиридинового ряда длительного действия (амлодипин), БРА или ИАПФ.

Показано, что БРА обладают гипоурикемическим эффектом. В исследовании ELITE у больных сердечной недостаточностью лозартан снижал уровень МК на 10% от исходного уровня [6]. Препараты группы сартанов усиливают выведение уратов с мочой за счет уменьшения их реабсорбции в проксимальных канальцах почек. В эксперименте было показано, что БРА блокируют переносчик уратов через мембраны в проксимальном отделе почечных канальцев. Урикозурическое действие БРА сопровождается увеличением экскреции оксипуринола [7-9]. Таким образом, БРА обладают комплексным положительным влиянием на метаболический

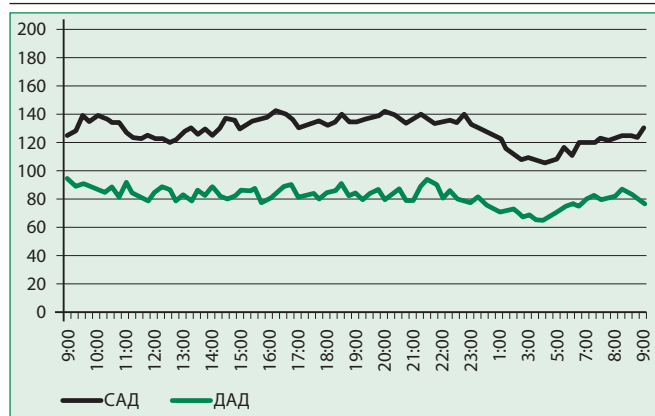


Рисунок 3. СМАД больного Е., 63 лет. Через 16 нед комбинированной антигипертензивной терапии, включающей амлодипин, валсартан и алискирен

статус у пациентов с сахарным диабетом, подагрой и высоким сердечно-сосудистым риском.

Неоспоримым преимуществом АК является возможность использования их у пациентов с метаболическим синдромом, так как они не обладают отрицательным влиянием на углеводный, липидный, пуриновый обмены [10].

Фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и БРА валсартана (препарат Эксфорж) по данным клинических исследований обеспечивает эффективное снижение АД в сочетании с хорошей переносимостью терапии. В исследовании ЭКСТРА-2 на протяжении 3 мес наблюдались 2 874 пациента с АГ 1-3 степени, у 9,7% из них встречалась гиперурикемия. Через 12 нед 80% пациентов, получавших терапию валсартаном в комбинации с амлодипином, достигли целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст., дополнительное

назначение БАБ и диуретиков потребовалось 20,4% и 13,2%, соответственно [11]. Также высокая эффективность данной фиксированной комбинации показана в исследовании РЕГАТА-ЭКСТРА, в котором участвовали 102 пациента, которые страдали неконтролируемой АГ (АГ резистентная при назначении комбинации из представителей 2 классов антигипертензивных препаратов в полной дозе) у 67,6% через 12 нед были достигнуты целевые значения АД [12].

Прямой ингибитор ренина алискирен в исследованиях также показал свою метаболическую нейтральность [13].

Важно отметить, что у больных подагрой основную угрозу жизни составляют осложнения, связанные с атеросклерозом, являясь основной причиной их смерти [14]. Поэтому для данных пациентов важен контроль уровня липидов с помощью статинов, имеющих, к тому же, противовоспалительный эффект, что актуально в терапии именно ревматических заболеваний.

Заключение

Таким образом, при подборе фармакотерапии АГ больным с метаболическим синдромом как пациентам с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений необходимо найти комбинацию лекарственных средств, которая позволит эффективно воздействовать на различные звенья патогенеза АГ при МС, при этом в минимальной степени оказывая влияние на метаболический статус. Применение комбинированной терапии валсартаном, амлодипином и алискиреном при АГ у пациентов с МС и подагрой оправданно с патогенетической и патофизиологической точки зрения, учитывает высокую эффективность терапии, а также метаболическую нейтральность препаратов.

Литература

- Vazquez-Mellado J., Garsia C.G., Vazquez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol* 2004; 10 (3):105–109.
- Eliseev M.S., Barskova V.G., Nasonov E.L. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (Suppl II): 432.
- Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007; 57:109–115.
- Højeggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int* 2004; 65(3): 1041–1049.
- Reyes A.J. Cardiovascular drugs and serum uric acid. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(5–6): 397–414.
- Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Uric acid is a key link cardiorenal continuum? Part I. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2003; 12: 15–19. Russian (Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Мочевая кислота — ключевое связующее звено кардиоренального континуума? Часть I. Клиническая фармакология и терапия 2003; 12: 15–19).
- Perlstein T.S., Guminski O., Hopkins P.N., et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int* 2004; 66:1465–1470.
- Takahashi S., Moriaki Y., Yamamoto T. et al. Effects of combination treatment using anti-hyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 572–575.
- Taylor W. Management of hypertension and dyslipidaemia in patients presenting with hyperuricaemia. *Clin med* 2002; 80(2): 77–78.
- Mychka V.B., Blinova N.V., Chazova I.E. Effective antihypertensive therapy in patients with metabolic syndrome. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3:71–75. Russian (Мычка В.Б., Блинова Н.В., Чазова И.Е. Эффективная антигипертензивная терапия у больных с метаболическим синдромом. Системные гипертензии 2010; 3:71–75).
- Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vigdorchik A.V. Efficacy and security of a fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of the Russian observational study EKSTRA-2. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 4:14–21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии 2010; 4:14–21).
- Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A., Vigdorchik A.V. Resistant and uncontrolled hypertension in the Russian Federation: epidemiological characteristics and treatment approaches (Russian Register of uncontrolled and resistant hypertension REGATTA "Resistant Arterial Hypertension"). *Kardiologicheskii vestnik* 2011; VI (1): 40–48. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А., Вигдорчик А.В. Резистентная и неконтролируемая артериальная гипертензия в Российской Федерации: эпидемиологическая характеристика и подходы к лечению (Российский регистр неконтролируемой и резистентной артериальной гипертензии РЕГАТА «РЕЗИСТЕНТНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ АрТериАльная»). Кардиологический вестник 2011; VI (1): 40–48).
- Jordan J., Engeli S., Boye S.W. et al. Direct Renin Inhibition With Aliskiren in Obese Patients With Arterial Hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 1047–1055.
- Abbott R.D., Brand F.N., Kannel W.B., Castelli W.P. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:237–242.

Поступила 18.07.2011

Принята в печать 29.08.2011