

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ВАЛСАРТАН/АМЛОДИПИН: ВЛИЯНИЕ НА РЕГРЕССИЮ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ И ЭКСКРЕЦИЮ АЛЬБУМИНА С МОЧОЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук*, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук*, И.Е. Сапожникова, С.В. Мальчикова

Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, 112

Цель. Изучить влияние фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включены 20 больных (5 мужчин и 15 женщин) АГ 2-3 степени в сочетании с МС, анамнезом предшествующей неэффективной гипотензивной терапии, которые в течение 12-24 нед получали терапию в виде фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в суточной дозе 5/160 и 10/160 мг в зависимости от уровня артериального давления (АД). Оценивали изменение АД, биохимических параметров крови под действием валсартана/амлодипина, а также динамику экскреции альбумина с мочой, регрессии ГЛЖ и эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии.

Результаты. Прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин сопровождался снижением систолического и диастолического АД, а также микроальбуминурии (на $55,3 \pm 39,2\%$, $p=0,022$) и приростом эндотелий-зависимой вазодилатации (на $3,6 \pm 7,2\%$, $p=0,05$). Выявлена регрессия ГЛЖ (на $-9,1 \pm 12,4 \text{ г/м}^2$, $p=0,021$).

Заключение. Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин обладает выраженным антигипертензивным эффектом, антиальбуминурическим действием, улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, приводит к регрессии ГЛЖ при АГ 2-3 степени и МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, валсартан, амлодипин, гипертрофия левого желудочка, эндотелиальная дисфункция, микроальбуминурия.

РФК 2010;6(5):652-656

Fixed combination of valsartan and amlodipine: effects on the left ventricular hypertrophy regression, albuminuria reduction and endothelium function in hypertensive patients with metabolic syndrome

Ye.I. Tarlovskaya, N.S. Maksimchuk*, I.Ye. Sapozhnikova, S.V. Malchikova

Kirov State Medical Academy. K.Marxa ul. 112, Kirov, 610027 Russia

Aim. To study effects of fixed combination of valsartan and amlodipine on left ventricular hypertrophy (LVH) regression, microalbuminuria reduction and endothelium function in hypertensive patients with metabolic syndrome (MS).

Materials and methods. 20 hypertensive patients (15 females and 5 males) with metabolic syndrome and a history of previous ineffective antihypertensive therapy were studied. Combined antihypertensive therapy was applied during 12-24 weeks. Amlodipine and valsartan dose was 5/160 or 10/160 mg/day depending on blood pressure level. Endothelial function, blood pressure level, urinary albumin excretion and LVH regression were estimated.

Results. Blood pressure reduction to the target level was revealed. There was a significant reduction in microalbuminuria by $-55.3 \pm 39.2\%$ ($p=0.022$) in comparison with the baseline. Endothelium-dependent vasodilation increased in $3.6 \pm 7.2\%$ ($p=0.05$) in comparison with baseline, LVH decreased by $-9.1 \pm 12.4 \text{ g/m}^2$ ($p=0.021$).

Conclusion. Therapy with fixed combination of valsartan and amlodipine results in blood pressure and microalbuminuria reduction, endothelium-dependent vasodilation improvement, LVH regression in hypertensive patients with MS. These findings show that the fixed combination of these antihypertensives has a multifaceted impact on cardiovascular risk.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, valsartan, amlodipine, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, microalbuminuria.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):652-656

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

Проблема высокого сердечно-сосудистого риска с каждым годом представляется все более сложной и многогранной, поскольку с накоплением доказательных данных обнаруживаются множество факторов этого риска и взаимосвязи между ними и прогнозом болезни. Однако, с другой стороны, углубленное изучение факторов риска (ФР), их роли в определении прогноза для пациента открывает все больше возможностей влиять на продолжительность и качество жизни кардиологических больных.

На практике риск-стратегия может быть реализована путем дифференцированного индивидуального подбора антигипертензивной терапии, при этом степень коррекции артериального давления (АД) не может служить достоверным критерием тяжести имеющихся изменений и полноты терапевтического воздействия, а игнорирование этого постулата увеличивает количество осложнений и смертность [1]. Именно поэтому для профилактики неблагоприятных исходов необходимы препараты, снижая АД, оказывают множественные положительные (плейотропные) эффекты, нормализующие или максимально улучшающие работу органов, пострадавших в результате артериальной гипертензии (АГ) [2].

Плейотропия антигипертензивных препаратов неразрывно связана с воздействием на эндотелий, нормальная работа которого рассматривается как ключевая в поддержании сосудистого гомеостаза. У лиц с на-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии КГМА

Максимчук Надежда Сергеевна — аспирант той же кафедры

Сапожникова Ирина Евгеньевна — к.м.н., доцент

той же кафедры

Мальчикова Светлана Владимировна — к.м.н., ассистент

той же кафедры

личием одного или нескольких ФР возникновения сердечно-сосудистых осложнений (курение, гиперхолестеринемия, ожирение), как правило, обнаруживают те или иные нарушения функции эндотелия сосудов [3]. Параллельно с генерализованной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) развивается нарушение функции гломерулярных эндотелиоцитов, что определяется появлением альбумина в моче. В связи с этим уже на стадии микроальбуминурии (МАУ) значительно возрастает не только вероятность прогрессирования почечного поражения, но и риск сердечно-сосудистых осложнений [4]. Особое значение с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз приобретают препараты, оказывающие непосредственное положительное действие на функцию эндотелия, проявляющееся в том числе снижением мочевого экскреции альбумина [5]. На сегодняшний день среди всех классов современных антигипертензивных средств доказательства о способности улучшать функцию эндотелия получены лишь для нескольких групп препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) [6,7], а также для некоторых бета-адреноблокаторов (БАБ) [8,9]. Данные о положительном влиянии на ЭД диуретиков противоречивы [10-12]. Так как в настоящее время основной стратегией лечения АГ является комбинированная терапия, необходимо более детально изучать синергизм не только антигипертензивного, но и плеiotропных эффектов всех групп препаратов, входящих в комбинацию.

Большинство исследований, в том числе и с применением фиксированных комбинаций, посвящены изучению гипотензивной активности лекарственных препаратов [13]. Недогода С.В. и соавторы в 2009 году представили результаты положительного влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин не только на уровень АД, но и на снижение скорости пульсовой волны. Кроме того, к настоящему времени уже накоплены данные, подтверждающие способность комбинации БРА и БКК улучшать клинические исходы [14,15]. Вместе с тем, в литературе имеется не так много исследований, изучающих влияние комбинированной антигипертензивной терапии на функцию эндотелия и альбуминурию [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния фиксированной комбинации валсартан/амлодипин на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у больных АГ в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического ко-

митета (ЛЭК) при Кировской ГМА от 18 ноября 2009г (протокол №3 от 18.11.2009г.). В исследование были включены 20 больных эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет, из них 5 мужчин и 15 женщин. Критерием включения явилась АГ 2-3 степени в сочетании с МС и предшествующей неэффективной антигипертензивной терапией. МС устанавливался в соответствии с критериями на основе Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению МС [17]. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии не включения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС — стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахикардия; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атриовентрикулярная блокада II–III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев; ХСН III-IV ФК по NYHA; гипокалиемия <3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки >220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III-IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация. Всем пациентам была назначена фиксированная комбинация валсартан/амлодипин (Эксфорж, Novartis). Доза зависела от степени повышения АД: пациентам с уровнем АД 160/100-179/109 мм рт.ст. рекомендовался Эксфорж в дозе 5/160 мг 1 раз в сутки; пациентам с повышением АД выше 180/110 мм рт.ст. — Эксфорж 10/160 мг 1 раз в сутки. Длительность лечения составила 24 недели. Дополнительные антигипертензивные препараты в группе наблюдения не назначались.

Всем пациентам проводилось амбулаторное мониторирование АД; эхокардиоскопия выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10с (США). По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times [(\text{КДР} + 3\text{СЛЖ} + \text{МЖП})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6$$
 где МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДР — конечный диастолический размер, ЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Индекс массы миокарда рассчитывался по формуле: $\text{ИММ}_{\text{ЛЖ}} / \text{площадь поверхности тела (г/м}^2\text{)}$.

Функцию эндотелия определяли с помощью аппарата Acuson 128 XP/10, HDI 5000 ATL (США) в В-режиме линейным датчиком 7,5 МГц. Плечевая артерия лоцировалась в продольном сечении на 2-15 см выше локтевого сгиба. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии и скорость артериального кровотока с помощью спектрального анализа. Затем для по-

лучения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра и накачивали ее до давления на 50 мм рт.ст., превышавшего систолическое АД. Время экспозиции — 5 мин. Диаметр плечевой артерии измеряли за 30 с до выпуска воздуха в течение первых 15 с (фаза реактивной гиперемии). После восстановления исходного диаметра артерии получали изображение артерии в покое. Измерения сосудистого диаметра на изображениях при отсутствии кровотока после реактивной гиперемии оценивали в процентах к исходной величине [18]. Для количественного определения уровня экскреции альбуминов с мочой использовался иммунотурбидиметрический метод на аппарате Интегра-700 (Roche, Швейцария).

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

У всех 20 пациентов имели место МС, сахарный диабет (СД) 2 типа — у 13 человек (52%). У 8 (40%) больных была выявлена концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), у 5 (25%) — концентрическое ремоделирование левого желудочка, у 5 (25%) больных — МАУ.

К концу исследования было зарегистрировано снижение систолического АД на $45,6 \pm 8,7$ мм рт.ст. (95% ДИ от 40,6 до 50; $p < 0,0001$) и диастолического на

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Признак	Значение
Возраст, годы	$56,7 \pm 6,9$
Индекс массы тела, кг/см ²	$32 \pm 5,0$
Окружность талии, см	$109,6 \pm 10,2$
Продолжительность АГ, годы	$9,7 \pm 6,9$
Систолическое АД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$
Диастолическое АД мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	$70,1 \pm 8,2$
Креатинин, мкмоль/л	$94,4 \pm 19,1$
Калий, мэкв/л	$4,4 \pm 0,6$
АЛТ, МЕ/л	$25,7 \pm 9,2$
АСТ, МЕ/л	$20,9 \pm 6,3$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,0 \pm 1,1$
Глюкоза, ммоль/л	$6,8 \pm 1,2$

$14,0 \pm 7,1$ мм рт.ст. (95% ДИ от 9,9 до 18,1; $p < 0,0001$) (таблица 2). Уровень целевого САД (< 130 мм рт.ст.) достигли 12 (60%) пациентов, уровень целевого ДАД (< 85 мм рт.ст.) достигли 7 (35%) пациентов.

Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), альбуминурии и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в процессе исследования представлена в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, прием фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в течение 12 недель позволил добиться достоверного прироста ЭЗВД с $2,2 \pm 8,3$ до $6,0 \pm 8,3\%$.

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией составлял $2,2 \pm 8,3\%$. При анализе ЭЗВД установлено, что только у 4 (20%) лиц с АГ наблюдался адекватный вазодилаторный ответ, а у 14 (70%) больных отмечалась эндотелиальная дис-

Таблица 2. Динамика АД в процессе лечения (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
САД, мм рт.ст.	$172,3 \pm 11,6$	$127 \pm 4,8^*$	$-45,6 \pm 8,7$
ДАД, мм рт.ст.	$100,1 \pm 4,4$	$86,2 \pm 5,0^*$	$-14,0 \pm 7,1$

* — различия с исходным значением достоверны ($p < 0,0001$)

Таблица 3. Динамика эндотелий-зависимой вазодилатации и альбуминурии в процессе исследования (n=20)

Показатель	Исходно	Через 12 недель	Δ
ЭЗВД, %	$2,2 \pm 8,3$	$6,0 \pm 8,3^*$	$3,6 \pm 7,2$
Альбуминурия, мг/л	$14,3 \pm 16,5$	$5,1 \pm 10,1^*$	$-55,3 \pm 39,2\%$
ИММЛЖ, г/м ²	$106,4 \pm 23,8$	$95,1 \pm 20,3^*$	$-9,1 \pm 12,4$

* — различия с исходным значением достоверны ($p < 0,05$)

функция (ЭЗВД < 10%). Из числа больных АГ с нарушенным вазодилаторным ответом у 7 (35%) выявлена парадоксальная вазоконстрикция (ЭЗВД < 0), у 2 (10%) не отмечалось динамики показателей ЭЗВД во время фазы реактивной гиперемии (ЭЗВД = 0), у 5 (25%) наблюдался неадекватный вазодилатационный ответ (ЭЗВД 0-9,9%).

Обсуждение результатов

Как уже отмечалось, подавляющее большинство исследований посвящено изучению органопротективных свойств монотерапии. Работ, оценивающих данные эффекты у комбинаций лекарственных препаратов, очень мало. В частности, исследование Галявича А.С. и соавторов (2009 г.) продемонстрировало, что комбинация периндоприла с индапамидом улучшала ЭЗВД у больных АГ [19]. Полученные нами данные согласуются с результатами работ, в которых отмечено положительное влияние амлодипина [20] и валсартана [21] на функцию эндотелия. В нашем исследовании число наблюдений небольшое, но в дальнейшем оно будет увеличено.

У пациентов, включенных в исследование, прирост диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией был исходно снижен ($2,2 \pm 8,3\%$). Как известно, данный показатель у здоровых людей должен быть более 10%, а его уменьшение свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [22]. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти при лечении больных АГ связывают со способностью антигипертензивных препаратов воздействовать на ЭД [23]. Точками приложения терапии ЭД являются восстановление равновесия эндотелиальных вазоконстрикторных и вазорелаксирующих факторов, ограничение действия одних эндотелиальных медиаторов и компенсация дефицита других. Согласно данным литературы, прирост ЭЗВД в ответ на определенное воздействие, например лечение, более чем на 4,5% рассматривают как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [22].

Частота МАУ в исследуемой группе больных составила 25%, что согласуется с данными литературы [24]. Использование фиксированной комбинации валсартан/амлодипин способствовало также достоверному снижению экскреции альбумина с мочой (табл. 3).

С одной стороны, ангиопротективное действие препаратов может быть рассмотрено как производное их антигипертензивного эффекта. Повышение АД, особенно систолического и сопряженного с ним пульсового, обуславливающее значительное нарастание повреждения эндотелиоцитов так называемым напряжением сдвига, существенно увеличивает вероятность появления ЭД и МАУ [25, 26].

С другой стороны, считается, что наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфунк-

ции и МАУ являются классы препаратов, воздействующие преимущественно на тканевые ренин-ангиотензиновые системы (ИАПФ, БРА), действие которых относится к ранним этапам формирования глобальных нарушений функции эндотелия. Ангиотензин 2 (AT_2) принимает непосредственное участие в патогенезе МАУ не только за счет неблагоприятного влияния на внутрисосудистую гемодинамику, но также и путем реализации ряда негемодинамических эффектов: провокации синтеза гломерулярными эндотелиоцитами профиброгенных факторов роста (например, трансформирующего фактора роста β), медиаторов эндотелий-зависимого звена гемостаза (ингибитора активатора плазминогена типа 1), обуславливающих стойкую тканевую гипоксию вазоконстрикторных молекул (эндотелин-1) [27]. Поэтому фармакологическая блокада 1 типа рецепторов к AT_2 , достигаемая при назначении валсартана, приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой.

Действие БКК обусловлено повышением активности супероксиддисмутазы в эндотелиальных клетках, что блокирует разрушение NO, уменьшением влияния эндотелина-1 и уменьшением пролиферативной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки (за счет уменьшения секреции тромбоцитарного фактора роста) [28]. Все данные эффекты характерны, главным образом, для БКК группы дигидропиридина [29], хотя в ряде работ было продемонстрировано положительное влияние на функцию эндотелия верапамила [30] и дилтиазема [31]. Имеются данные, что дигидропиридиновые производные обладают умеренным гиполипидемическим действием, нормализуют липидный спектр крови и таким образом обладают еще одним механизмом улучшения функции эндотелия [32].

Классическим примером улучшения эндотелиальной функции на фоне применения БКК дигидропиридинового ряда является исследование ENCORE [33]. Использование комбинации трандолаприла и верапамила в рамках исследования INVEST позволило добиться выраженного нефропротективного эффекта у пациентов с СД [34].

Одним из важнейших результатов лечения пациентов явилась достоверная регрессия ГЛЖ и уменьшение степени концентрического ремоделирования ЛЖ.

ГЛЖ является независимым ФР развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности.

Авторы крупного мета-анализа (80 двойных слепых клинических исследований), в котором проводилось сравнение разных групп препаратов по способности вызывать регресс ГЛЖ, пришли к заключению, что наибольшая степень снижения ИММЛЖ (13%) была отмечена у больных, получавших терапию БРА, на 11% — БКК, на 10% — иАПФ, на 8% — диуретиками, на 6%

— ББ [35]. Таким образом, лидирующие позиции в этом списке наряду с блокаторами РААС занимают пролонгированные БКК, что позволяет максимально защитить органы-мишени за счет синергизма не только антигипертензивного, но и плейотропных эффектов препаратов, входящих в комбинацию.

Заключение

Антигипертензивная терапия фиксированной комбинацией валсартан/амлодипин в течение 12-24 не-

дель лечения позволяет добиться не только снижения АД до целевого уровня у пациентов с АГ в сочетании с МС, но и приводит к регрессии ГЛЖ, достоверному улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации и уменьшению МАУ. Это свидетельствует в пользу возможностей данной комбинации в предупреждении и коррекции поражения органов-мишеней при АГ. Полученные данные могут свидетельствовать о многогранном влиянии данной антигипертензивной комбинации на кардиоваскулярный риск.

Литература

- Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L., Gillum R.F. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23(1):38-45.
- Dendorfer A., Dominiak P., Schunkert H. ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 407-442.
- Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl):S81-90.
- Ochodnick P., Henning R.N., van Dokkum R.P., de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;47 Suppl 2:S151-62.
- Taddei S., Virdis A., Chiadoni L., Salvetti A. The pivotal role of endothelium in hypertension. *Medicographia* 1999; 21(1): 22-29.
- Feldsherova N.A., Semernin E.N. Amlodipine: a review of clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002; 2: 27-33. Russian (Фельдшерова Н.А., Семернин Е.Н. Амлодипин: обзор клинических исследований. Качественная клиническая практика 2002; 2: 27-33).
- Kremkova M.M., Grachev A.V., Alyavi B.A. Valsartan and lisinopril influence on brachial artery endothelial function in patients with Q-wave acute myocardial infarction. *Russian Cardiology Journal* 2005; 1: 55-59. Russian (Кремкова М.М., Грачев А.В., Аляви Б.А. Сравнительная оценка влияния валсартана и лизиноприла на эндотелиальную функцию плечевой артерии у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q. Российский кардиологический журнал 2005; 1: 55-59).
- Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104(5):511-4.
- Lopez B.L., Christopher T.A., Yue T.L. et al. Carvedilol, a new beta-adrenoreceptor blocker antihypertensive drug, protects against free-radical-induced endothelial dysfunction. *Pharmacology* 1995;51(3):165-73.
- Ripp T.M., Mordovin V.F., Pekarsky S.E. Indapamide Retard and Enalapril in Patients With Arterial Hypertension: Hypotensive Efficacy and Effect on Endothelial Function. *Cardiology* 2007; 4: 45-50. Russian (Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Гипотензивная эффективность и влияние на функцию эндотелия индапамида ретард и эналаприла у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2007; 4: 45-50).
- Higashi Y., Sasaki S., Nakagawa K. et al. Comparison of ACE Inhibitors, Calcium Antagonists, Blockers, and Diuretic Agents on Reactive Hyperemia in Patients with Essential Hypertension: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2): 284-291.
- Dupliakov D.V., Glukhova V.L., Vozhdaeva Z.I., Golovina G.A. Cardiosselective beta-adrenoblockers in patients with stable angina pectoris. Comparison of efficacy and safety. *Ter Arkh* 2006;78(9):43-8. Russian (Дупляков Д.В., Глухова В.Л., Вожаева З.И. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности кардиоселективных β-блокаторов у больных со стабильной стенокардией. Терапевтический архив 2006; 78(9): 43-49).
- Thijs L., Richart T., de Leeuw P.W. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. *J Hypertens* 2010;28(4):865-74.
- Mochizuki S., Dahlöf B., Shimizu M. et al. for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369(9571): 1431-39.
- Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. for the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. *J Hum Hypertens* 2009;23(3):188-95.
- Lishnevskaya V.Yu., Korushko O.V., Bodretskaya L.A. et al. Combination therapy of hypertension in the elderly. *Meditina neotlozhnykh sostoyaniy* 2007; 1(8):7-14. UA (Лишневская В.Ю., Корушко О.В., Бодрецкая Л.А. и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста. Медицина неотложных состояний 2007; 1(8):7-14).
- Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian guidelines. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 2; 1-32. Russian (Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Комитет экспертов ВНОК и РМОАГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 2; 1-32).
- Celermajer D., Sorensen K., Gooch V. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828): 1111-1115.
- Galyavich A.S., Khamidullina A.R., Galyavich R.A. Effect of Antihypertensive Drugs on Some Humoral Parameters of Endothelial Function. *Cardiology* 2009;5:30-33. Russian (Галаявич А.С., Хамидулина А.Р., Галаявич Р.А. Влияние антигипертензивных средств на некоторые гуморальные показатели функции эндотелия. Кардиология 2009;5:30-33).
- Koh K.K., Han S.H., Ahn J.Y. et al. Amlodipine improves endothelial function and metabolic parameters in patients with hypertension. *Int J Cardiol* 2008;133(1):23-31.
- Ivanova O.V., Balakhonova T.V., Soboleva G.N. The state of endothelium depended dilation of brachial artery in hypertensive patients, as measured by ultrasound high-resolution. *Cardiology* 1997; 7: 41-47. Russian (Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997; 7: 41-47).
- Muesan M.L., Salvetti M., Pini A. et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens* 2008;26(8):1612-1618.
- Jones C.A., Francis M.E., Eberhardt M.S. et al. Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-459.
- Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Mehta D. et al. Effects of initial antihypertensive drug class on patient persistence and compliance in a usual-care setting in the United States. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9 (9):692-700.
- Nishiyama A., Kim-Mitsuyama S. New approaches to blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: overview of regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Pharmacol Sci* 2010;113(4):289-91.
- Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (5):1131-1142.
- Mason R.P. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of evidence. *Atherosclerosis* 2002; 165(2): 191-200.
- Godfraind T., Salomone S. Calcium antagonists and endothelial function: focus on nitric oxide and endothelin. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(4): 439-446.
- Takase H., Moreau P., Kung C.F. et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency. Effect of verapamil and trandolapril. *Hypertension* 1996; 27(1): 25-31.
- Nebieridze D.V., Safarjan A.S., Metelskaya V.A. et al. The antihypertensive efficacy of diltiazem and its influence on endothelium function in men with mild or moderate arterial hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 3(1): 4-9. Russian (Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А. и др. Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3(1): 4-9).
- Pepine C.J. The role of calcium antagonists in ischemic heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl H):19-24.
- Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. The ENCORE I Study. (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial Function). *Circulation* 2003; 107(3): 422-428.
- Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-16.
- Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115(1):41-46.

Поступила 04.10.2010

Принята в печать 13.10.2010