

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ФИКСИРОВАННАЯ НИЗКОДОЗОВАЯ КОМБИНАЦИЯ ЛИЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

А.О. Шевченко*, О.П. Шевченко

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Фиксированная низкодозовая комбинация лизиноприла и гидрохлортиазида в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией

А.О. Шевченко*, О.П. Шевченко

Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обсуждаются особенности механизма действия и клинического применения фиксированной низкодозовой комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида. Показана целесообразность комбинирования ингибитора АПФ и тиазидового диуретика, что обусловлено более эффективным контролем артериального давления, потенцированием органопротективного действия и снижением риска побочных эффектов. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата у больных артериальной гипертензией с различными сопутствующими заболеваниями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация лекарственных средств, лизиноприл, гидрохлортиазид.

РФК 2010;6(5):697-702

Fixed low-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide in the prevention of cardiovascular events in hypertensive patients

A.O. Shevchenko*, O.P. Shevchenko

N.I. Pirogov Russian State Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Peculiarities of the mode of action and clinical use of fixed low-dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide are discussed. Reasonability of ACE inhibitor and thiazide diuretic combination is supported due to more effective blood pressure control, organoprotection improvement and side events risk reduction. Results of the clinical studies on efficacy and safety of this combination in hypertensive patients with different concomitant diseases are presented.

Key words: arterial hypertension, fixed combination of drugs, lisinopril, hydrochlorothiazide.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(5):697-702

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): clin_cardio@yahoo.com

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) в наши дни остается одним из важнейших факторов риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда, мозгового инсульта и преждевременной смерти [1]. Социальная значимость этого заболевания обусловлена высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и большой частотой осложнений, связанных с поражением органов-мишеней, являющихся причиной инвалидизации и потери трудоспособности.

Несмотря на доступность и широкий выбор антигипертензивных средств, эффективное снижение артериального давления (АД) до целевых уровней от-

мечается лишь у небольшой части больных. Так, согласно результатам «Мониторинга эпидемиологической ситуации артериальной гипертензии в России», при распространенности этого заболевания среди трудоспособного населения нашей страны, превышающей 50%, адекватную антигипертензивную терапию, по самым оптимистическим расчетам, получают менее 20% больных [1].

В большинстве случаев неэффективность лечения АГ можно связать с тем, что в патогенезе этого заболевания участвует множество механизмов, обусловленных как генетическими особенностями, так и действием различных факторов внешней среды. Эта гетерогенность приводит к тому, что больные АГ по-разному реагируют на лечение, и различия в эффективности лекарственных средств могут быть значительными и непредсказуемыми. Показано, что монотерапия у 50% недостаточно эффективна, а использование комбинированной терапии позволяет более эффективно добиться снижения АД и, следовательно, снизить риск нежелательных сердечно-сосудистых событий [2].

Сведения об авторах:

Шевченко Алексей Олегович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии ФУВ РГМУ

Шевченко Олег Петрович — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой, декан Факультета усовершенствования врачей РГМУ

Комбинированная антигипертензивная терапия: ингибитор АПФ и диуретик

Преимущества комбинированной терапии обусловлены как потенцированием входящих в нее компонентов, так и улучшением ее переносимости вследствие уменьшения доз применяемых лекарственных средств.

Одной из оптимальных комбинаций, более эффективно контролирующей АД, является сочетание ингибитора АПФ (иАПФ) и тиазидового диуретика. Последнее, в первую очередь, связано с ингибирующим действием иАПФ на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), активность которой повышается на фоне действия диуретика. Кроме того, нельзя не отметить и потенцирование ренопротективного действия иАПФ и снижение риска развития побочных действий, связанных с нарушениями электролитного состава крови и углеводного обмена. Одним из представителей данной комбинации является фиксированная низкодозовая комбинация диуретика гидрохлортиазида и иАПФ лизиноприла Ко-Диротон (Гедеон-Рихтер, Венгрия).

Гидрохлортиазид относится к классу тиазидовых диуретиков, которые широко применяются для лечения АГ на протяжении многих десятилетий. Тиазидовые диуретики — лекарственные средства с доказанной эффективностью и приемлемым профилем безопасности — остаются одними из наиболее часто назначаемых препаратов при АГ. Они могут эффективно снижать уровни АД как в виде монотерапии, так и в составе комбинаций, предупреждая развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и поражение органов мишеней [3]. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что по своей эффективности диуретики в монотерапии не уступают иАПФ, бета-адреноблокаторам или антагонистам кальция [4]. В сравнении с плацебо они снижают риск развития сердечной недостаточности на 29-38%, инфаркта миокарда — на 14-21% и смертность — на 10-11%, независимо от пола, возраста и наличия сахарного диабета [5-7].

Механизм антигипертензивного действия тиазидовых диуретиков сложен и до конца не изучен. «Первичный», краткосрочный эффект обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и хлора, главным образом в дистальных почечных канальцах. Это приводит к уменьшению объема плазмы крови, снижению преднагрузки на сердце и, как следствие, к уменьшению сердечного выброса и уровня АД. При длительном применении антигипертензивный эффект тиазидовых диуретиков связывают также с их способностью снижать системное сосудистое сопротивление [8]. Механизмы этого действия в настоящее время являются объектом многих исследований. Предполагается, что ти-

азидовые диуретики могут обладать прямым вазодилаторным действием, оказывать благоприятное влияние на процессы ремоделирования артериальной стенки и, возможно, активировать иные механизмы ауторегуляции. Имеются доказательства того, что эта группа лекарственных средств обладает длительным эффектом «последствия» [9]. Так, несмотря на то, что на фоне отмены длительно принимавшихся тиазидовых диуретиков отмечается быстрое увеличение объема циркулирующей жидкости и веса тела, АД повышается достаточно медленно и не сразу достигает исходных уровней [9]. Показано, что в течение года наблюдения после отмены тиазидовых диуретиков при соблюдении рекомендаций по образу жизни (снижение веса, ограничение употребления натрия и алкоголя) необходимости в возобновлении антигипертензивной терапии не возникает у 70% больных АГ [10].

Вместе с тем, снижение объема циркулирующей жидкости, уровня сывороточного натрия на фоне действия диуретиков сопровождается активацией РААС и симпатической нервной системы (СНС). На фоне повышения активности ренина и ангиотензина II в плазме крови активируются механизмы, приводящие к компенсаторной задержке Na^+ и повышению АД. Это в свою очередь уменьшает выраженность антигипертензивного действия диуретиков и их профилактический эффект в отношении сердечно-сосудистых событий. Вследствие повышения активности РААС и СНС развиваются гемодинамические изменения, приводящие к недостаточному контролю уровня АД, нарушению микроциркуляции и усилению структурных изменений в сердце, а также патологические процессы, связанные с прогрессированием атеросклероза и развитием острых атеротромботических событий.

В свою очередь, торможение иАПФ превращения ангиотензина I в ангиотензин II приводит к существенному снижению уровней последнего в крови и тканях, а также к некоторому повышению биодоступности брадикинина.

Лизиноприл обладает рядом особенностей, отличающих его от других представителей класса ингибиторов АПФ. Он является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять лизиноприл у больных с различными нарушениями функции печени. На его эффективность и безопасность не оказывают влияние ни прием алкоголя, ни совместное назначение других лекарственных средств, включая сердечные гликозиды, антикоагулянты, антиаритмические средства и др. Лизиноприл вызывает сбалансированную системную артериальную и венозную вазодилатацию, уменьшает задержку соли и воды в организме, снижая синтез аль-

достерона, увеличивает сердечный выброс и ударный объем [11]. Помимо хорошо изученного влияния на активность РААС лизиноприл обладает способностью снижать уровни норадреналина в крови, что свидетельствует о подавлении симпатической активности и является следствием ослабления ангиотензин II-зависимого выброса норадреналина [12]. Так, Gilbert E.M. и соавторы в контролируемом двойном слепом перекрестном исследовании назначали больным сердечной недостаточностью лизиноприл в дозе 5-20 мг. Через 12 недель лечения на фоне приема лизиноприла отмечались существенное снижение уровней норадреналина в правом предсердии с 695 ± 300 до 287 ± 72 пг/мл и уменьшение средней частоты сердечных сокращений с 83 ± 5 до 75 ± 3 уд/мин [12].

Преимущества фиксированных комбинаций ингибитора АПФ и диуретика

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных средств показаны во многих исследованиях. Boger-Megiddo I. et al. [13] в observationalном исследовании изучали влияние комбинации диуретиков с основными классами антигипертензивных средств на риск развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта у 1 305 больных АГ и ишемической болезнью сердца без сопутствующих сердечной, почечной недостаточности или сахарного диабета 2-го типа. Оказалось, что по сравнению с приемом диуретика в комбинации с ателололом прием тиазидового диуретика в комбинации с лизиноприлом сопровождался более низким риском развития инфаркта миокарда ($\Delta 24\%$) и мозгового инсульта ($\Delta 29\%$). В свою очередь, риск развития инфаркта миокарда (но не мозгового инсульта) на фоне приема тиазидового диуретика в комбинации с ателололом был почти вдвое ниже, чем при приеме диуретика в комбинации с верапамиллом или фелодипином.

Patel B.V. et al. [14] в крупном ретроспективном исследовании на основании данных, полученных при обследовании 48 212 больных АГ, выяснили, как больные соблюдают назначения врача по приему лекарственных средств. Оказалось, что уже через год после назначения гидрохлортиазида в монотерапии 70,1% больных отказывались от приема препарата. В то же время, после назначения гидрохлортиазида в фиксированной комбинации с иАПФ количество больных, отказавшихся от гипотензивной терапии, было вдвое меньшим.

Не исключено, что помимо антигипертензивного эффекта комбинация лизиноприла с гидрохлортиазидом может обладать дополнительными положительными свойствами [15]. Так, в многоцентровое открытое исследование, проводившееся в 155 медицинских цент-

рах Финляндии, были включены 1 156 больных в возрасте 30-70 лет с неконтролируемой АГ на фоне медикаментозной терапии. После рандомизации больным или увеличивали дозы ранее принимаемых лекарственных средств, или заменяли оказавшиеся недостаточно эффективные препараты на лизиноприл в комбинации с гидрохлортиазидом. Во втором случае наблюдался более эффективный контроль уровней АД и меньшим количеством побочных действий по сравнению с «оптимизацией» ранее неэффективной лекарственной терапии [16].

Назначение лекарственных средств в фиксированных комбинациях существенно упрощает режим лечения, повышая приверженность больных терапии и предотвращая ошибки, обусловленные пропуском приема одного из препаратов по забывчивости [17]. Несмотря на то, что свободная комбинация лекарственных средств позволяет более точно подобрать дозировки, ее потенциальными недостатками могут явиться нежелание больного принимать «несколько таблеток» и более высокая стоимость по сравнению с фиксированной комбинацией [18]. Gerc V. et al. [19] изучали эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла (20 мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг). В исследовании приняли участие 297 больных АГ в возрасте $54,7 \pm 9,6$ лет. Ранее всем больным назначалась антигипертензивная терапия, но часть пациентов самостоятельно прекратили прием препаратов, а у других на фоне принимаемой терапии целевые уровни АД не достигались. При приеме фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида через 12 недель лечения у 81,5% больных отмечалось снижение уровней АД до $< 140/90$ мм рт.ст. Средние уровни артериального давления снизились с $161,1 \pm 15,0/98,5 \pm 6,6$ мм рт.ст. до $138,4 \pm 9,1/83,9 \pm 5,7$ мм рт.ст. Наиболее значимое снижение уровней систолического и диастолического АД наблюдалось в подгруппе больных с исходно более высокими уровнями артериального давления ($> 180/110$ мм рт.ст.) и в среднем составило $48,1/23,8$ мм рт.ст. Среди побочных действий у 1,7% больных отмечался сухой кашель, у 1,6% – сухость во рту, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

Дальнейший анализ результатов этого исследования показал существенное уменьшение выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида [20]. В других подобных исследованиях были также получены данные, свидетельствующие о существенном уменьшении выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне приема комбинации лизиноприла с гидрохлортиазидом [21]. Здесь будет уместно упомянуть, что именно влиянием на гипертрофию и фиброз миокарда объясняется спо-

способность иАПФ снижать риск развития фибрилляции предсердий более эффективно по сравнению с верапамилом и дилтиаземом [22].

Метаболические эффекты комбинации ингибитора АПФ и диуретика

Одним из несомненных преимуществ комбинированной терапии является возможность использовать лекарственные средства в небольших дозах. При использовании лекарственного средства в монотерапии для достижения желаемого эффекта необходимо увеличивать дозу, что приводит к повышению риска развития побочных действий. На фоне применения комбинированной терапии вероятность развития нежелательных явлений снижается, так как используются меньшие дозы препаратов, которые даже могут взаимно нейтрализовать побочные действия друг друга [23]. Анализ результатов 50 сравнительных контролируемых клинических исследований [24] показал, что назначение тиазидовых диуретиков даже в половинной дозе сопровождается снижением уровней K^+ в крови на 6%, повышением уровней глюкозы на 1%, а мочево́й кислоты на 9%. При одновременном назначении тиазидового диуретика и иАПФ отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта, в то время как частота побочных действий оказывается меньше ожидаемой на 27,9%.

Law M.R. et al. [24] опубликовали результаты метаанализа 354 контролируемых клинических исследований, в которых участвовали более 56 000 больных АГ. Как оказалось, частота развития побочных действий на фоне приема иАПФ не зависела от вида и дозы препарата. В то же время, частота развития побочных действий при приеме диуретиков от дозы зависела. В средних терапевтических дозах все тиазидовые и тиазидоподобные диуретики приводили к повышению уровня общего холестерина (ОХс) на 3%, а при использовании «половинной» дозы — на 1%, в двойной дозе — на 5%. Диуретики не оказывают существенного влияния на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХсЛНП) и высокой плотности (ХсЛВП), а повышение уровней ОХс обусловлено повышением уровня холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХсЛОНП). Негативное влияние последнего на атеросклероз выражено в меньшей степени. В этой связи заслуживают внимание результаты исследования Lee A.F. et al. [25], показавшего, что назначение лизиноприла больным с гиперхолестеринемией и нормальным уровнем АД сопровождается существенным улучшением эндотелиальной функции.

Помимо гипокалиемии к побочным действиям тиазидовых диуретиков относится и ухудшение толерантности к глюкозе [26]. Так, в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent

Heart Attack Trial) [27] среди больных, получавших лизиноприл, сахарный диабет 2 типа (СД2) развился у 8,1%; среди больных, получавших диуретик, — у 11,6%. При этом, несмотря на негативное действие на углеводный обмен тиазидовые диуретики снижают риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных СД2 в сочетании с АГ. В упомянутом исследовании ALLHAT у больных СД2 тиазидоподобный диуретик хлорталидон снижал риск развития нежелательных сердечно-сосудистых событий не менее эффективно, чем иАПФ лизиноприл или антагонист кальция амлодипин [28].

Добавление к диуретику иАПФ позволяет снизить риск развития нарушений углеводного обмена. В одном из исследований 505 больных АГ после рандомизации получали лизиноприл (10 мг/сут), гидрохлортиазид (12,5 или 25 мг/сут) или комбинацию этих препаратов на протяжении 12 недель. Антигипертензивный эффект данной комбинации был более выражен, чем действие исследуемых препаратов в монотерапии. При приеме гидрохлортиазида в дозе 25 мг/сут отмечалось повышение средних уровней глюкозы и снижение уровней калия сыворотки крови. На фоне приема лизиноприла в дозе 10 мг/сут в комбинации с гидрохлортиазидом в дозе 12,5 мг/сут при более выраженном снижении уровней АД негативные изменения электролитного и углеводного обмена в крови отсутствовали [29].

С одной стороны, описанный феномен может объясняться отсутствием негативного влияния на состав электролитов крови, и в первую очередь — калия. Как результат — уменьшение высвобождения инсулина бета-клетками панкреатических островков вследствие снижения содержания калия в крови ниже критического уровня 3,5 мэкв/л [30]. Действительно, калий играет важную роль в регуляции секреции инсулина [31], вероятно вследствие того, что метаболизм бета-клеток панкреатических островков зависит от АТФ-зависимых калиевых каналов и электрического потенциала клеточной мембраны. Анализ результатов исследования SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program) [32] показал, что даже после поправки на исходные уровни глюкозы и дозы лекарственных средств вероятность развития новых случаев СД2 на фоне приема диуретика зависела от выраженности гипокалиемии. Риск развития СД2 на фоне приема диуретиков был минимальным у больных с уровнями калия 4,5–5 мэкв/л и существенно повышался при снижении уровней калия в крови до 3,5–4 мэкв/л.

С другой стороны, иАПФ, и в частности лизиноприл, обладают способностью уменьшать выраженность инсулинорезистентности у больных метаболическим синдромом и СД2 [33]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании TROPHY

232 больных ожирением и артериальной гипертензией в течение 12 недель получали лизиноприл (10-40 мг) или гидрохлортиазид (12,5-50 мг). Оба лекарственных средства одинаково эффективно снижали систолическое и диастолическое АД. Однако на фоне приема лизиноприла отмечалось снижение уровней глюкозы в крови, а на фоне приема гидрохлортиазида – повышение (-0.21 против +0.31 ммоль/л; $p < 0,001$) [33].

Положительное влияние иАПФ на инсулинорезистентность объясняется активацией РААС на фоне гиперинсулинемии и гипергликемии, а также общими молекулярными путями передачи сигналов, используемыми инсулиновой и ренин-ангиотензиновой системами. Ингибиторы АПФ могут улучшать чувствительность тканей к инсулину отчасти за счет увеличения захвата глюкозы скелетными мышцами путем усиления синтеза и увеличения функциональной активности белка-переносчика глюкозы-4 (glucose transporter 4 protein) в результате активации тирозин-зависимого фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора IRS-1 и повышения уровней брадикинина и биодоступности оксида азота NO [34].

У больных СД2 помимо снижения уровня АД благоприятное действие иАПФ также связывают со снижением риска развития нефропатии и ретинопатии. В двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании EUCLID [35] назначение лизиноприла сопровождалось снижением частоты развития и прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% (95% ДИ 0.28-0.89). В исследовании CALM [36] на фоне назначения лизиноприла в дозе 20 мг/сут больным СД2 с микроальбуминурией отмечалось уменьшение выраженности альбуминурии и показателя, характеризующего отношение уровней альбумина в моче к уровням креатинина в крови на 39%.

Предполагается, что диуретики могут потенцировать ренопротективное действие ингибиторов АПФ. Действительно, как свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, антипротеинурическое действие иАПФ уменьшается на фоне избыточного поступления в организм Na^+ , а диуретики, усиливая выведение Na^+ , потенцируют ренопротективное действие иАПФ. В исследовании GUARD при-

няли участие 332 больных АГ с СД2 и альбуминурией, которые получали иАПФ (беназеприл) в комбинации с амлодипином или гидрохлортиазидом [37]. Комбинация иАПФ с амлодипином в большей степени снижала уровень АД, а прием иАПФ в комбинации с гидрохлортиазидом более эффективно снижал выраженность альбуминурии.

Адекватная антигипертензивная терапия позволяет эффективно снизить риск смерти, острого коронарного синдрома, мозгового инсульта, сердечной недостаточности и деменции независимо от наличия сопутствующих заболеваний. Вместе с тем, у подавляющего большинства больных старшего возраста не достигаются целевые уровни АД. Отчасти это связано с опасениями врачей вызвать артериальную гипотонию и гипоперфузию головного мозга [38].

Lipsitz L.A. et al [39] назначали больным изолированной систолической АГ в возрасте старше 65 лет лизиноприл, к которому при необходимости добавлялся гидрохлортиазид. Обследование больных через полгода лечения показало, что прием данной комбинации сопровождался эффективным снижением АД до целевых уровней и улучшением показателей эластичности сонных артерий, при этом не было выявлено никаких признаков церебральной гипоперфузии, и даже наоборот, отмечалось существенное увеличение скорости мозгового кровотока.

Заключение

Таким образом, механизм действия и особенности фармакокинетики и фармакодинамики фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида (Кодиротон) делают его действенным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов. Это позволяет эффективно использовать данный препарат у широкого круга больных, включая лиц с впервые выявленной мягкой, умеренной и тяжелой АГ, а также у лиц старшего возраста. Кроме того, эффективность указанной комбинации у больных АГ с сопутствующими нарушениями (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет и ожирение, дисциркуляторная энцефалопатия, гипертрофия миокарда левого желудочка) подтверждается результатами многочисленных клинических исследований.

Литература

- Balanova Yu.A., Vilkov V.G., Dotsenko A.N. et al. Results of the second stage of monitoring the epidemiological situation of hypertension in the Russian Federation (2005-2007) within the Federal Target Program "Prevention and treatment of hypertension". Information and statistical book. M.: GNIITs PM; 2008. Russian (Баланова Ю.А., Вилков В.Г., Доценко А.Н. и др. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007 гг.) в рамках Федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии". Информационно-статистический сборник. М.: ГНИЦ ПМ; 2008).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2:3-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:3-32).
- Ernst M.E., Gordon J.A. Diuretic therapy: key aspects in hypertension and renal disease. *J Nephrol* 2010; 23(5): 487 - 493
- Turnbull F., Neal B., Algert C. et al. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1410-1419
- Psaty B.M., Lumley T., Furberg C.D. et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as firstline agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: metaanalysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
- Turnbull F., Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-1535
- de Carvalho J.G., Dunn F.G., Lohmoller G., Frohlich E.D. Hemodynamic correlates of prolonged thiazide therapy: comparison of responders and nonresponders. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22(6):875-80
- Hughes A.D. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;5(4):155-60
- Stamler R., Stamler J., Grimm R. et al. Nutritional therapy for high blood pressure: final report of a four-year randomized controlled trial – the Hypertension Control Program. *JAMA* 1987;257(11):1484-91.
- Uretsky B.F., Shaver J.A., Liang C.S. et al. Modulation of hemodynamic effects with a converting enzyme inhibitor: acute hemodynamic dose-response relationship of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, with observations on long-term clinical, functional and biochemical responses. *Am Heart J* 1988;116(2 Pt 1):480-488.
- Gilbert E.M., et al. Lisinopril lowers cardiac adrenergic drive and increases beta-receptor density in the failing human heart. *Circulation* 1993;88(2);472-480.
- Boger-Megiddo I., Heckbert S.R., Weiss N.S. et al. Myocardial infarction and stroke associated with diuretic based two drug antihypertensive regimens: population based case-control study. *BMJ* 2010;340:c103
- Patel B.V., Remigio-Baker R.A., Thiebaud P. et al. Improved persistence and adherence to diuretic fixed-dose combination therapy compared to diuretic monotherapy. *BMC Fam Pract* 2008; 9:61.
- Motwani J.G. Combining renin-angiotensin-aldosterone system blockade with diuretic therapy for treatment of hypertension. *JRAAS* 2002;3(2):72-8.
- Keinänen-Kiukaanniemi S., Rasmussen M., Pekkarinen T. et al. Effects of lisinopril or lisinopril/hydrochlorothiazide compared with adjusting of previous medication and intensifying non-pharmacological treatment in patients with mild to moderate hypertension. *Arzneimittelforschung* 1997;47(2):144-50.
- Epstein M., Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Intern Med* 1996;156(17): 1969-1978.
- Frank J. Managing hypertension using combination therapy. *Am Fam Physician* 2008;77(9): 1279-1286.
- Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Fixed combination lisinopril plus hydro-chlorothiazide in the treatment of essential arterial hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2007;7(4):377-82.
- Gerc V., Begović B., Vehabović M. et al. Effects of fixed combination of lisinopril plus hydrochlorothiazide on regression of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an opened, multi-centre, prospective clinical trial. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8(3):214-9.
- Boydak B., Nalbantgil S., Yilmaz H. et al. The effect of combination therapy on regression of left ventricular hypertrophy in cases with hypertension. *Saudi Med J* 2004;25(12):1975-8.
- L'Allier P.L., Ducharme A., Keller P.F. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertensive patients is associated with a reduction in the occurrence of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(1):159-64.
- Prisant L. M., Neutel J. M., Ferdinand K. et al. Hall, and M. R. Weir. Low-dose combination therapy as first-line hypertension treatment for blacks and nonblacks. *J Natl Med Assoc* 1999; 91(1): 40-48.
- Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427
- Lee A.F., Dick J.B., Bonnar C.E., Struthers A.D. Lisinopril improves arterial function in hyperlipidaemia. *Clin Sci* 1999;96(5):441-8
- Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000;319(1):10-24.
- The ALLHAT Collaborative Research Group Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to ACE Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23):2981 - 2997.
- Whelton P.K., Barzilay J., Cushman W.C. et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(12): 1401-1409
- Chrysant S.G. Antihypertensive effectiveness of low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide combination. A large multicenter study. Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. *Arch Intern Med* 1994;154(7): 737-43.
- Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006;48(2):219-224.
- Koster J.C., Remedi M.S., Masia R. et al. Expression of ATP-insensitive KATP channels in pancreatic beta-cells underlies a spectrum of diabetic phenotypes. *Diabetes* 2006;55(11): 2957-2964.
- Shafi T., Appel L.J., Miller E.R. 3rd et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 2008;52(6):1022-1029.
- Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30 (1 Pt 1):140-145.
- Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effects of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351(9095): 28-31.
- Henriksen E.J., Jacob S. Modulation of metabolic control by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition. *J Cell Physiol* 2003;196(1):171-9.
- Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274): 1440-4.
- Bakris G.L., Toto R.D., McCullough P.A. et al. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008;73(11):1303-1309.
- Rigaud A.S., Forett B. Hypertension in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(4): M217-25.
- Lipsitz L.A., Gagnon M., Vyas M. et al. Antihypertensive therapy increases cerebral blood flow and carotid distensibility in hypertensive elderly subjects. *Hypertension* 2005; 45(2): 216-221.

Поступила 04.10.2010
Принята в печать 19.10.2010