

Комбинированная антигипертензивная терапия у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

Ю.А. Карпов

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ “Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии”. Москва, Россия

Combined antihypertensive in patients with high risk of cardiovascular events

Yu.A. Karpov

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

Статья посвящена улучшению контроля за артериальным давлением с помощью антигипертензивной терапии фиксированным низкодозовым комбинированным препаратом, содержащим периндоприл и индапамид, у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертонией и без нее. Такая терапия согласуется с одним из основных положений о стратификации риска развития осложнений и способствует достоверному улучшению прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет, комбинированная терапия, прогноз.

The article is devoted to the issue of optimizing blood pressure control in the patients with Type 2 diabetes mellitus, with or without arterial hypertension, by antihypertensive therapy with a fixed combination of low doses of perindopril and indapamide. Such therapeutic approach is consistent with the basic principles of cardiovascular risk stratification and facilitates prognosis improvement.

Key words: Diabetes mellitus, combined therapy, prognosis.

В последние годы была сформулирована концепция определения лиц с более высокими рисками развития осложнений и неблагоприятного исхода. У таких больных, а к ним относятся больные артериальной гипертонией (АГ) и с дополнительными факторами риска (ФР), различными формами ишемической болезни сердца (ИБС), после перенесенного инсульта, с сахарным диабетом (СД), поражением почек и др., особенно активно должны проводиться профилактические и терапевтические вмешательства [1,2]. Одним из перспективных направлений в лечении больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является применение антигипертензивных препаратов (АГП)

для достижения более низкого целевого уровня артериального давления (АД). В первую очередь эта концепция используется у больных АГ, у которых необходимость контроля за АД уже давно не вызывает сомнений [3]. Однако, как показали результаты клинических исследований, в последнее время, назначение АГП у больных без АГ, но с высоким риском ССО, также оказывает мощное профилактическое действие [4–8].

Контроль АД у больных АГ с помощью 5 классов АГП: диуретики (Д), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов и β -адреноблокаторы (β -АБ), отнесенных к

© Карпов Ю.А., 2009
Тел.: (495) 415–52–05
e-mail: karpov.cardio@mtu-net.ru

[Карпов Ю.А. — директор].

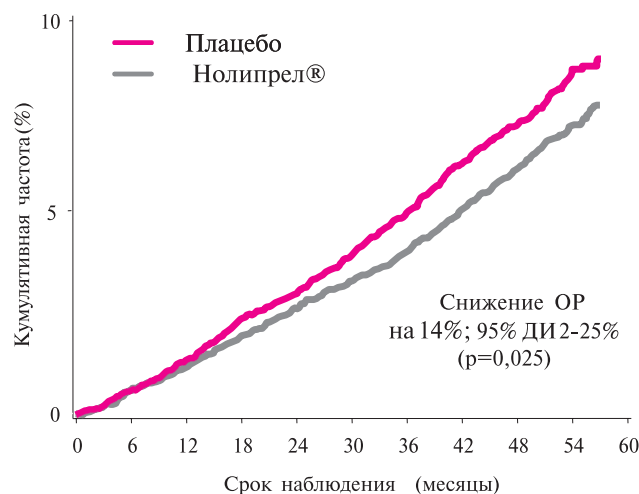


Рис. 1 Влияние интенсивного и стандартного контроля за АД на общую смертность у больных СД-2 [10].

препаратам первой линии, снижает риск ССО и улучшает отдаленный прогноз [1,2]. Клинических исследований по оценке влияния на прогноз АГП у больных с высоким риском осложнений, в т.ч. и у лиц без АГ, было выполнено значительно меньше, а доказательства эффективности получены только при применении препаратов, блокирующих активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В этих исследованиях: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition), ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), PROGRESS (Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) использовалась монотерапия с назначением стандартных доз препаратов всем больным [4–8]. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) для профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения по решению лечащего врача могла быть выбрана либо монотерапия ИАПФ, либо его комбинация с Д [9]. Только в одном исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) для снижения риска развития осложнений был применен комбинированный препарат ИАПФ с Д (периндоприл+индапамид) у больных СД 2 типа (СД-2) [10]. В этой статье анализируется значение комбинированной терапии в лечении больных АГ и больных с высоким риском ССО.

Барьер на пути эффективного лечения АГ — недостаточное использование комбинированной терапии

Накопленный опыт в лечении АГ и результаты целого ряда исследований позволяют прийти к выводу о том, что без эффективного контроля за АД не добиться значительного снижения сердеч-

но-сосудистой заболеваемости и смертности [1,2]. Надежно контролировать АД без широкого использования комбинированной терапии практически невозможно. У больных АГ в исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) потребность в назначении комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) возникла у 45% пациентов [11], в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) — у 62% [12], INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) — у 80% [13]; а в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) лишь 11% пациентов, рандомизированных в группу лозартана, к концу исследования получали только один препарат [14]. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) у 9 из 10 пациентов, достигших целевых значений АД 140/90 мм рт.ст. и ниже, потребовалось назначение двух и более АГП [15]. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) комбинированная терапия использована у 63% пациентов, достигших целевого уровня диастолического АД (ДАД) 90 мм рт.ст., и у 74% больных, достигших значений ≤ 80 мм рт.ст. [16].

Главная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти [1,2]. Для осуществления этой цели требуется не только достижение целевого уровня АД, но и коррекция всех модифицируемых ФР: курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др., предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней (ПОМ), а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний — ИБС, СД и др. При лечении всех больных АГ АД должно быть $< 140/90$ мм рт.ст. (целевой уровень). При хорошей переносимости назначенной терапии целесообразно снизить АД до более низких значений. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО при условии хорошей переносимости рекомендуется снижение АД $\leq 130/80$ мм рт.ст.

Необходимость комбинированной терапии нашла весьма яркое подтверждение в результатах крупного проекта в плане возможности получения качественного контроля уровня АД в условиях повседневной клинической практики [17]. Во Франции проведено исследование, в ходе которого были опрошены 3153 врача, предоставивших информацию о первых 5 больных АГ на одном из приемов. Были проанализированы данные 14066 больных, получавших АГТ. Больных разделили на три группы согласно степени риска развития ССО: группа I — без ФР помимо наличия АГ; группа II — с одним или двумя ФР; группа III ≥ 3 ФР, органические поражения или ассоциированные клинические состояния — СД, ИБС и др. Частота контроля за АД заметно снижалась по мере увели-

чения риска развития осложнений. Среди больных I группы большая часть (42,9%) имела АД < 140/90 мм рт.ст., несмотря на то, что только 33% из них получали комбинированную терапию. В III группе адекватный контроль за АД был только у 27,0% больных, хотя комбинацию из двух и более АГП получали только 50% больных. Эти данные указывают на то, что в общей клинической практике в целом неудовлетворительно обстоят дела с адекватным лечением АГ; более того, хуже всего контролируется АД у наиболее опасного в прогностическом плане контингента больных. Улучшение контроля АД требует более частого применения комбинированной терапии: среди больных III группы с неконтролируемой АГ 4 из 10 больных находились на монотерапии.

Комбинированная терапии при АГ: обоснование

Достижение целевого уровня АД у многих больных диктует необходимость применения 2 и более АГП. Присоединение второго препарата другого класса следует делать, когда после назначения первого в адекватных дозах не контролируется АД. Однако, если исходно (до начала лечения) АД превышает на 20/10 мм рт.ст. установленный целевой уровень, то можно сразу назначать два препарата, либо в качестве отдельных предписаний, либо в качестве комбинированной таблетки с фиксированной дозой [1,2].

В настоящее время обоснование для назначения комбинированной терапии больным АГ хорошо разработано. Согласно современным представлениям в развитии АГ принимают участие различные механизмы, тесно взаимодействующие между собой. Влияние на АД АГП часто нарушается из-за активации контррегуляторных механизмов. Комбинация двух препаратов, фактически взаимодействующих с компенсаторными ответами каждого из них, значительно увеличивает частоту контроля за АД. Помимо того, необходимые для этих целей дозы, в случае использования комбинации двух препаратов, обычно ниже, чем те, которые требуются, когда компоненты используются в монотерапии. Это обстоятельство имеет огромное значение с точки зрения переносимости, поскольку частота развития побочных эффектов для большинства классов АГП носит четкий дозозависимый характер [2].

Какая комбинация антигипертензивных препаратов лучше?

Многие АГП можно комбинировать друг с другом, однако некоторые комбинации имеют преимущества не только с теоретических позиций основного механизма действия, но и практически доказанной высокой антигипертензивной эффективности. ИАПФ в комбинации с Д является опти-

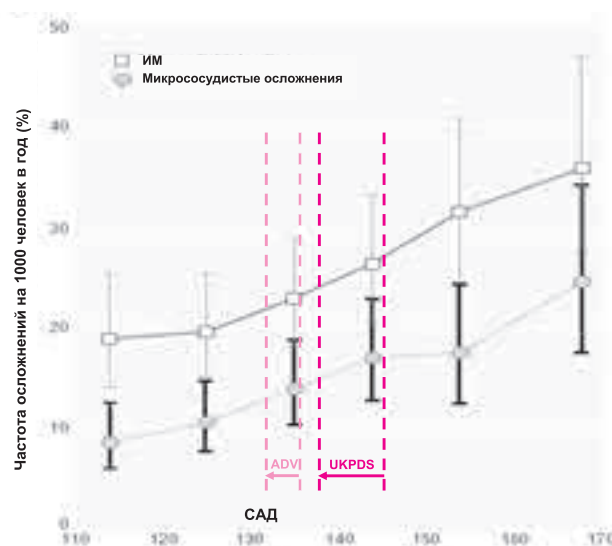


Рис. 2 Влияние интенсивного снижения АД на частоту ССО. Сравнение с исследованием UKPDS [21].

мальным выбором, при котором усиливаются преимущества и нивелируются недостатки [1,2].

Такая комбинация является наиболее популярной в терапии АГ благодаря высокой антигипертензивной эффективности, защите от ПОМ, хорошей безопасности и переносимости, а также привлекательным фармакоэкономическим показателям. Препараты потенцируют действие друг друга за счет взаимодополняющего влияния на основные звенья регуляции АД и блокирования контррегуляторных механизмов. Снижение объема циркулирующей жидкости вследствие салуретического действия Д стимулирует РАС, чему противодействует ИАПФ. У пациентов с низкой активностью ренина плазмы ИАПФ обычно недостаточно эффективны, и добавление Д, повышающего активность РАС, позволяет ИАПФ реализовать свое действие. Это расширяет круг больных, реагирующих на терапию; целевые уровни АД достигаются у >80% пациентов. ИАПФ предотвращают гипокалиемию и уменьшают негативное влияние Д на углеводный, липидный и пуриновый обмены.

Органопротективные свойства комбинированной терапии

Наряду с контролем АД защита от ПОМ — одна из важнейших целей АГТ. На этом направлении комбинированная терапия также имеет преимущество по сравнению с монотерапией. Микроальбуминурия (МАУ) является не только одним из первых проявлений поражения сосудистой стенки и почек при АГ, но и маркером неблагоприятного прогноза. Лечение на основе ИАПФ предупреждает прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшает альбуминурию [1,2]. Однако и у этой категории больных использование комбинированных препаратов может оказаться эффективным. По данным исследования PREMIER (Preterax in

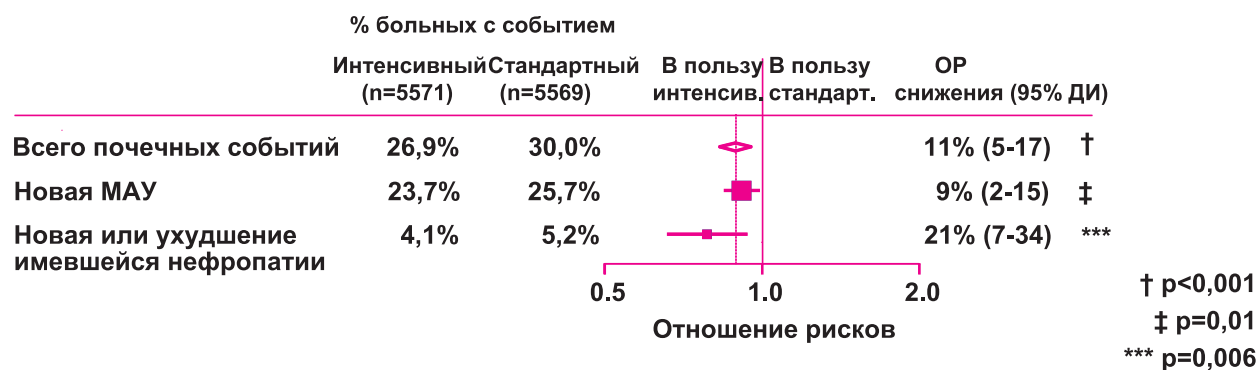


Рис. 3 Влияние интенсивного и стандартного контроля за глюкозой на риск развития почечных событий у больных СД-2 [23].

Albuminuria Regression) комбинация периндоприл/индапамид даже в большей степени, чем эналаприл, уменьшала выраженность альбуминурии у больных СД-2 и АГ, причем независимо от влияния на величину АД [18]. В этом контролируемом исследовании принял участие 481 больной (окончательный анализ по 457 больным) СД-2, АГ и с МАУ, рандомизированных в 2 группы, получавших либо комбинацию периндоприл 2 мг/индапамид 0,625 мг (увеличение до 8 мг и 2,5 мг, соответственно), либо эналаприл 10 мг (увеличение до 40 мг при необходимости) в течение 12 мес. Таким образом, комбинированный препарат Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция) обеспечил большее снижение протеинурии по сравнению с эналаприлом у больных СД-2 и АГ, что свидетельствует о его органопротективных свойствах.

При АГ часто вовлекаются в патологический процесс как мелкие, так и крупные артерии. В последние годы жесткость крупных артерий, о которой можно судить по увеличению скорости пульсовой волны (СПВ), рассматривается как неблагоприятный прогностический признак [2]. В одном из исследований изучали влияние Нолипрела® и ателолола 50 мг /сут. на жесткость артериальной стенки, характеристики отраженной волны в сонной артерии (СА) и уровень АД [19]. Проанализированы данные 406 больных АГ, которые получали указанные препараты в течение 12 недель, с коррекцией доз при необходимости. На фоне терапии Нолипрелом® отмечалось достоверно более выраженное снижение систолического АД (САД) и пульсового АД (ПАД) как в плечевой, так и центральной артериях. Оба препарата уменьшали СПВ в аорте, но только Нолипрел® увеличивал время до появления отраженной волны в СА. Таким образом, комбинация периндоприл/индапамид значительно лучше не только контролировала САД и ПАД, но и улучшала эластические характеристики крупных артерий по сравнению с ателололом.

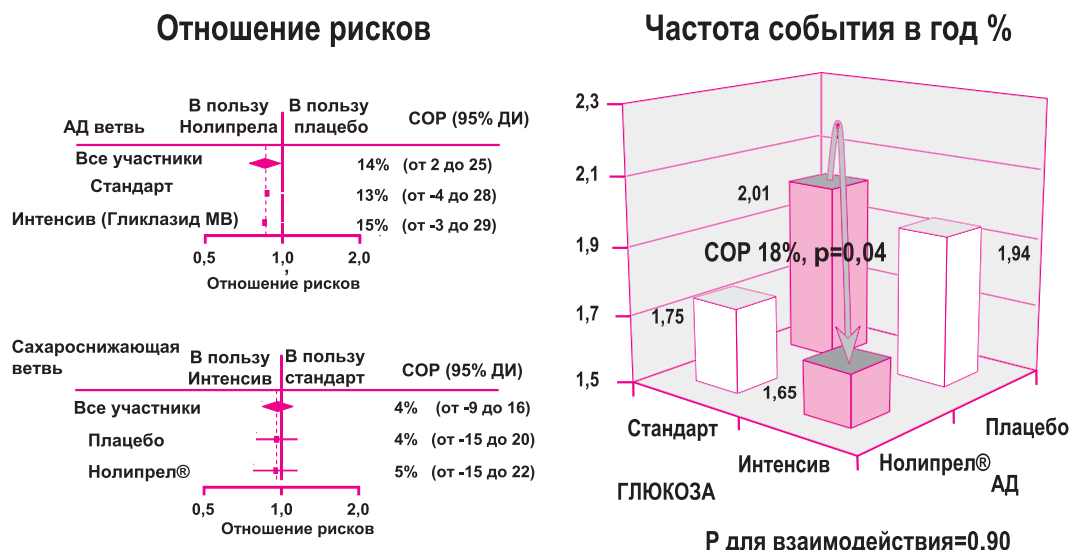
Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором, значительно повышающим риск осложнений заболевания: ИБС,

хронической сердечной недостаточности (ХСН), желудочковых аритмий. Обратное развитие ГЛЖ на фоне АГ ассоциируется с дополнительным снижением сердечно-сосудистого риска (ССР), что должно учитываться при выборе АГП. В исследовании PICXEL (Perindopril Indapamide combination in Controlled study Versus Enalapril) было показано, что применение фиксированной комбинации ИАПФ периндоприла с Д индапамидом (Нолипрел®) более эффективно уменьшает ГЛЖ, чем монотерапия высокими дозами ИАПФ эналаприла, и обеспечивает лучший контроль АД [20]. Это было первое исследование, в котором изучалось влияние на гипертрофированный миокард комбинированного препарата в качестве стартовой терапии.

Больные СД-2: как снизить высокий риск сердечно-сосудистых осложнений?

Важнейшими факторами, оказывающими влияние на риск ССО у больных СД-2 являются: величина АД, состояние углеводного обмена и липидного спектра плазмы крови [3]. Особенно велико влияние такого фактора как повышенное АД, поскольку большая часть больных СД имеют АГ. По данным крупнейшего на сегодня проспективного исследования у больных СД-2 наблюдалась непрерывная прямая взаимосвязь между риском ССО и уровнем САД: различиям в 10 мм рт.ст. по уровню САД соответствовали различия по риску развития инфаркта миокарда в 12%, а по риску развития микрососудистых осложнений — в 13% [21]. Результаты эпидемиологического исследования не обнаружили порогового АД, ниже которого не происходило бы дальнейшего снижения риска ССО. Взаимосвязь между АД и частотой ССО прослеживалась и среди больных СД с уровнем АД < 130 мм рт.ст.

Эффективность агрессивной АГТ у 1148 больных СД-2 изучалась в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В этом исследовании были рандомизированы 758 больных (жесткий контроль АД<150/85 мм рт.ст.), которым назначали ИАПФ или β-АБ (каптоприл или ателолол, соответственно) в качестве лечения [22]. 390 больных получали менее агрессивное лечение



Примечание: COP - снижение ОР.

Рис. 4 Влияние различных режимов контроля АД и глюкозы на общую смертность.

(АД<180/105 мм рт.ст.) теми же АГП. У больных с агрессивным лечением отмечено более выраженное снижение риска смерти или диабетических осложнений, чем у больных, которым проводилась менее агрессивная терапия, независимо от типа препарата.

Для изучения влияния интенсивных режимов АГТ и сахароснижающей терапии на риск развития осложнений у больных СД-2 было предпринято крупномасштабное, рандомизированное, клиническое исследование ADVANCE. В него включены больные СД-2 независимо от наличия или отсутствия АГ [10]. Это связано с тем, что взаимосвязь между АД и риском ССО прослеживается у больных СД-2 с нормальным АД; назначение АГП может принести пользу лицам, которые рассматриваются в настоящее время как нормотензивные. Таким образом, это исследование проводилось у больных с высоким риском ССО.

С целью снижения уровня АД в группе интенсивной АГТ применялся комбинированный препарат ИАПФ (периндоприл) и тиазидоподобный Д (индапамид). В исследование были включены 11140 больных СД-2 и высоким риском ССО: макро- и микрососудистые заболевания в анамнезе были у 40% пациентов, у 25% больных – МАУ [10].

Исследование началось с 6-недельного вводного периода, во время которого всем больным открыто в дополнение к уже принимаемой терапии назначали прием фиксированных доз периндоприла и индапамида (2 мг и 0,625 мг, соответственно) с целью оценить переносимость указанной комбинации препаратов и приверженность больных лечению. Из 12878 потенциально пригодных больных 1738 (13,5%) в дальнейшем не были рандомизированы по разным причинам. В течение этого вводного

периода на фоне Нолипрела® АД снизилось со 145/81 до 137/78 мм рт.ст.

После завершения вводного периода, рандомизированным в группу лечения периндоприлом и индапамидом, в условиях двойного слепого метода в дополнение к обычной АГТ назначали препарат Нолипрел®: в течение первых 3 мес. – 1 таблетка в сутки, а затем Нолипрел® форте (4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида). Группа контроля получала по аналогичной схеме плацебо. По сравнению с больными, получавшими плацебо, те пациенты, которые принимали Нолипрел®, имели в среднем на 5,6 мм рт.ст. (САД) и на 2,2 мм рт.ст. (ДАД) ниже АД.

В ходе длительного наблюдения (в среднем 4,3 года) относительный риск (ОР) главных макрососудистых и микрососудистых сердечно-сосудистых событий (первичная конечная точка) достоверно снизился на 9% – 861 (15,5%) событие в группе активного лечения vs 938 (16,8%) событий в группе плацебо; отношение рисков 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,83–1,00 (p=0,04). Лечение Нолипрелом® больных СД-2 достоверно снизило риск смерти от всех причин на 14% – 408 (7,3%) случаев в группе активного лечения или 471 (8,5%) случай в группе плацебо (p=0,03) (рисунок 1) и от сердечно-сосудистых причин на 18% – 211 (3,8%) случаев в группе активного лечения и 257 (4,6%) случаев в группе плацебо (p=0,03). В группе активного лечения был достоверно ниже риск развития коронарных осложнений на 14% (p=0,02) и со стороны почек – на 21% (p<0,0001), в основном за счет уменьшения риска развития МАУ на 21% (p<0,0001). Достоверных различий в риске развития цереброваскулярных осложнений, СН и ретинопатии не было.

Эффект терапии не зависел от исходного уровня АД и используемой до включения в исследование терапии. Участники исследования получали всю современную профилактическую терапию без достоверных различий между группами Нолипрела® и плацебо: на завершающем этапе ~ 61% больных принимали антиагреганты, ~ 52% липидомодифицирующие препараты, пероральные гипогликемические препараты ~ 91%, инсулин ~ 33%. Таким образом, была продемонстрирована у больных СД-2, независимо от наличия или отсутствия АГ, эффективность терапии с применением комбинированного препарата ИАПФ с Д. В сравнении с результатами исследования UKPDS, где впервые была доказана ценность более жесткого контроля за АД у больных СД-2 и АГ, дальнейшее снижение АД в исследовании ADVANCE, включая больных СД-2 с нормальным АД, способствует дополнительным благоприятным эффектам и улучшению выживаемости (рисунок 2).

Во второй части исследования ADVANCE в группе интенсивного контроля гликемии, в которой больным назначался дополнительно гликлазид — у 70% больных в максимальной дозе 120 мг во время завтрака; в конце пятого года наблюдения уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оказался равным 6,5% [23]. В группе стандартного контроля HbA1c составил 7,3%, демонстрируя достоверное отличие 0,67% ($p<0,0001$) между группами. В группе интенсивной сахароснижающей терапии произошло достоверное на 10% снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки (см. выше) по сравнению с группой стандартной терапии ($p=0,013$). При интенсивном контроле за HbA1c наблюдалось значительное снижение ОР микрососудистых осложнений — 14% ($p=0,014$), главным образом за счет уменьшения риска развития почечных осложнений — 21% ($p=0,006$), одного

из наиболее грозных и тяжелых последствий СД, которое является причиной смерти у каждого пятого больного СД (рисунок 3). Также отмечено 30% снижение МАУ ($p<0,001$), известного маркера повышенного ССР.

Представленные на конгрессе Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в сентябре 2008г новые данные исследования ADVANCE [24], показали, что уменьшение ОР общей смертности в группе больных комбинированной, интенсивной АГТ и сахароснижающей терапии было достоверно больше, чем в группах обычного лечения (рисунок 4). Статистический анализ показал, что эффекты двух видов интенсивного лечения независимы друг от друга для всех вариантов клинических исходов.

Заключение

Одно из основных положений в лечении больных АГ — стратификация риска развития осложнений или определение прогноза, определение больных с более высоким риском ССО. Величина АД рассматривается как один из элементов системы стратификации общего (суммарного) ССР, а дополнительный контроль за ним, включая лиц без повышенного АД, может оказать позитивное влияние на прогноз.

Применение фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом у больных СД-2, как группы с очень высоким риском, хорошо переносилось и значительно снизило риск развития основных сердечно-сосудистых событий, включая смерть. Улучшение контроля за АД с помощью этого комбинированного препарата у больных СД-2, в т.ч. и без АГ, может привести к реальному снижению смертности. Это является убедительным аргументом для повсеместного внедрения такого лечения больных СД в рутинную клиническую практику.

Литература

1. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Кардиоваск тер профил 2008; 6(Приложение 2).
2. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
3. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 88–136.
4. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. N Engl J Med 2000; 342: 145–53.
5. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–8.
6. PEACE Trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2004; 351: 2058–68.
7. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
8. Yusuf S, Diener H-C, Sacco RL, et al. for the PROFESS study group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med 2008; 359.
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
10. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.

11. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
12. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
13. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, 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: 2805–16.
14. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
15. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
16. Hansson L, Zanchetti JA, Carruthers SG. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–62.
17. Amar J, Vaur L, Perret M, et al. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIC study). *J Hypertens* 2002; 20: 79–84.
18. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes. Preterax in Albuminuria Regression: PREMIER. *Hypertension* 2003; 41: 1063–71.
19. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, et al., on behalf of the REASON Project coordinators and investigators. Mechanism (s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *JACC* 2004; 43: 92–9.
20. Dahlöf B, Gosse P, Gueret P, et al. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICXEL study. *J Hypertens* 2005; 23: 2063–70.
21. Adler A, Stratton IM, Neil H, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–9.
22. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703–13.
23. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
24. Chalmers J. ADVANCE: new results. EASD 2008 Meeting, September 8. Oral presentation.

Поступила 11/03–2009