

Влияние фиксированного комбинированного антигипертензивного препарата эналаприла с гидрохлортиазидом на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий у пациентов с артериальной гипертонией

О.Д. Остроумова^{2*}, О.В. Жукова¹, А.Г. Ерофеева²

¹ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова; ²ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Effects of a fixed-dose combination of enalapril and hydrochlorothiazide on carotid intima-media thickness in patients with arterial hypertension

O.D. Ostroumova^{2*}, O.V. Zhukova¹, A.G. Erofeeva²

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Цель. Изучить влияние оригинального препарата Ко-ренитек (эналаприл 20 мг/гидрохлортиазид 12,5 мг) на толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) у пациентов с эссенциальной артериальной гипертонией (АГ) II-III степеней (ст.).

Материал и методы. Обследованы 44 больных АГ II-III ст., средний возраст 59,2±7,7 лет, АГ II ст. – 43,2% и III ст. – 56,8%. Исходно и на фоне лечения выполнено измерение артериального давления (АД) и ультразвуковое дуплексное исследование СА. Всем пациентам назначен Ко-ренитек в дозе 1 табл. один раз в сут. утром, при недостижении целевого АД (< 140/90 мм рт.ст.) через 4 недели дозу увеличивали до 2 таблеток один раз в сут. Срок наблюдения – 48 нед.

Результаты. Отмечено достоверное (p<0,05) снижение “офисного” АД: систолического АД (САД) – на 23,2 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) – на 11,5 мм рт.ст. Исходно утолщение КИМ СА выявлено у 32 пациентов. Через 48 нед. терапии произошло достоверное уменьшение ТКИМ обеих СА: правой – на 11%, левой – на 6%. ТКИМ левой СА пришла к норме или уменьшилась – у 50% больных, у 31% – не изменилась и у 19% – увеличилась. ТКИМ правой СА достигла нормальных значений у 25% пациентов, в 57% случаев отмечено ее уменьшение, в 9% случаев – увеличение.

Заключение. Применение фиксированной антигипертензивной комбинации – оригинального препарата Ко-ренитек у больных с АГ II-III ст. в течение 48 нед. приводит к достоверному снижению САД и ДАД, а также уменьшению ТКИМ обеих СА.

Ключевые слова. Эссенциальная артериальная гипертония, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, диуретик.

Aim. To investigate the effects of Co-renitek (enalapril 20 mg + hydrochlorothiazide 12,5 mg) on carotid artery (CA) intima-media thickness (IMT) in patients with Stage II-III essential arterial hypertension (EAH).

Material and methods. In total, 44 patients with Stage II-III AH were examined (mean age 59,2±7,7 years; Stage II and III AH in 43,2% and 56,8%, respectively). At baseline and during the treatment phase, blood pressure (BP) measurement and duplex CA ultrasound were performed. All participants received Co-renitek (1 tablet daily, taken in the morning). If target BP levels (<140/90 mm Hg) were not achieved in 4 weeks, the daily dose was increased up to 2 tablets. The follow-up lasted for 48 weeks.

Results. A significant (p<0,05) reduction in office BP levels was observed – by 23,2 mm Hg for systolic BP (SBP), and by 11,5 mm Hg for diastolic BP (DBP). At baseline, increased CA IMT was registered in 32 individuals. After 48 weeks of the treatment, IMT significantly decreased for both CA – by 11% for right CA, and by 6% for left CA. For left CA, IMT decreased or normalised in 50% of the participants, remained the same in

© Коллектив авторов, 2009
e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

[*Остроумова О.Д. (*контактное лицо) – профессор кафедры неврологии, ¹Жукова О.В. – ассистент кафедры клинической фармакологии и профилактиki внутренних болезней, ²Ерофеева А.Г. – ассистент кафедры неврологии].

31%, and increased in 19%. For right CA, IMT normalised in 25%, decreased in 57%, and increased in 9%.

Conclusion. In Stage II-III AH patients treated for 48 weeks, a fixed-dose combined antihypertensive therapy with Co-renitek resulted in a significant reduction of SBP and DBP, as well as in bilateral CA IMT reduction.

Key words: Essential arterial hypertension, combined antihypertensive therapy, fixed-dose combinations, carotid artery intima-media thickness, ACE inhibitor, diuretic.

Основная цель современной антигипертензивной терапии (АГТ) – снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Поэтому терапия артериальной гипертонии (АГ) направлена не только на коррекцию величины артериального давления (АД), но и на обратное развитие изменений в органах-мишенях, что повышает риск осложнений [1]. Увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий (СА) ассоциируется с ростом числа инсультов (МИ) и инфарктом миокарда (ИМ) [2].

В третьей редакции российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ 2008 значительно расширены показания к комбинированной АГТ. С нее рекомендуется начинать лечение, минуя стадию монотерапии, больных даже с I ст. АГ, если они имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [1]. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) [1]. К их преимуществам над произвольными комбинациями относят, в т.ч. простоту назначения и процесс титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению, а также меньшую стоимость его.

Изучение органопротективного эффекта АГП выявило уменьшение ТКИМ СА под влиянием терапии антагонистами кальция (АК), ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [3-5]. Однако влияние фиксированных комбинаций АГП на величину данного показателя практически не изучено.

Поэтому целью настоящего исследования было изучение влияния оригинального препарата Ко-ренитек® (МЕРК ШАРП и ДОУМ, MSD, США), состоящего из комбинации оригинального эналаприла 20 мг и оригинального гидрохлортиазида (Гхт) 12,5 мг на ТКИМ СА у пациентов с АГ II-III ст.

Материал и методы

Обследованы 44 больных АГ II-III ст., средний возраст $59,2 \pm 7,7$ лет, из них с АГ II ст. 19 больных (43,2%) и III ст. – 25 (56,8%), 23 женщины (52,3 %) и 21 мужчина (47,7%). В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе МИ, транзиторных ишемических атак (ТИА), ИМ; прогрессированием АГ в течение последнего месяца; нестабильной стенокардией или стенокардией напряжения I-IV функциональных классов (ФК) по классификации канадской ассоциации кардиологов; сердечной недостаточностью I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА); нарушением ритма и проводимости сердца; сахарным диабетом (СД); клинически значимыми заболеваниями дыхательных органов, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, почек, гематологическими заболеваниями, тяжелыми эндокрин-

ными нарушениями; индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; курящих; повышением выше нормы значениями холестерина липопротеидов низкой плотности.

Пациентам проводили общее клиническое обследование, измеряли АД по методу Короткова, ультразвуковое дуплексное сканирование СА (сканер ESAOTE, Италия, фазированным датчиком 7,5/10,0 МГц) с определением ТКИМ (исходно и через 48 нед. терапии) [2].

После обследования пациенты получили препарат Ко-ренитек® 1 таблетку один раз в сутки утром. Эффективность терапии оценивали путем измерения АД по методу Короткова через 4 нед. после начала лечения. В случае недостижения целевого АД < 140/90 мм рт. ст. дозу препарата увеличивали до 2 таблеток 1 раз в сутки утром. Повторно антигипертензивную эффективность препарата изучали на 8 нед. лечения: в случае недостижения целевого АД пациента исключали из исследования.

Таким образом, группа пациентов, у которых было достигнуто целевое АД по рутинному измерению, и которые получали препарат Ко-ренитек® на протяжении 48 нед., составила 37 (88,1%) из 42 больных (2 пациента выбыли из исследования по причине появления сухого кашля). При этом 1 таблетку Ко-ренитека® принимали 30 (81,1 %) из 37 пациентов: 15 (50%) с АГ II ст. и 15 (50%) – с АГ III ст.; у 7 (18,9 %) из 37 больных для достижения целевых цифр АД потребовалось увеличить дозу до 2 таблеток в сутки: 3 (42,9%) больных АГ II ст. и 4 (57,1%) АГ III ст. В дальнейшем в исследовании участвовали только те пациенты, которые достигли целевого АД по результатам офисного измерения – 37 человек.

Обработку данных выполняли, используя приложение Microsoft Excel из пакета программ Microsoft Office XP Professional. Для количественной оценки различий между средними величинами в сравниваемых группах или динамики средних величин внутри каждой группы применялся t-критерий Стьюдента. Различия между сравниваемыми величинами и связи считались достоверными при вероятности $p < 0,05$. Все результаты представлены в виде: средняя величина \pm среднее квадратическое отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты

Динамика АД на фоне лечения препаратом Ко-ренитек®. На фоне АГТ Ко-ренитеком® в течение 48 нед. отмечено достоверное улучшение офисных показателей АД как систолического (САД), так и диастолического (ДАД): САД снизилось на $23,2 \pm 2,33$ мм рт.ст., а ДАД – на $11,5 \pm 2,45$ мм рт. ст. Целевое АД по данным рутинного измерения было достигнуто у 37 (88,1%) из 42 первоначально обследованных пациентов.

Динамика ТКИМ через 48 нед. лечения препаратом Ко-ренитек®. Исходно в группе из 37 больных утолщение КИМ СА выявлено у 32 (86,5%), из них 8 мужчин (25,0%) и 24 женщины (75,0%), у больных АГ II ст. – 16 (50,0%), АГ III ст. – 16 (50,0%), паци-

Таблица 1

Динамика ТКИМ через 48 нед. АГТ Ко-ренитеком® (M±m)

ТКИМ СА, мм	Ко-ренитек® (n=32)		
	Исходно	48 нед.	Δ%
Правая	1,3±0,06	1,2±0,06*	-11,0±2,0*
Левая	1,2±0,03	1,1±0,04*	-6,0±2,2*

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с исходными данными, Δ – изменение показателя.

ентов < 60 лет – 16 (50,0%), ≥ 60 лет – 16 (50,0%). У пациентов, находящихся на терапии Ко-ренитеком®, через 48 нед. терапии достоверно уменьшилась ТКИМ обеих СА (таблица 1). В группе (n=32) с исходным утолщением КИМ обеих СА через 48 нед. терапии, в половине случаев ТКИМ левой СА пришла к нормальным значениям или уменьшилась (рисунок 1), примерно у 1/3 – не изменилась и лишь у < 1/5 пациентов ТКИМ увеличилась. Еще более значительные результаты получены в отношении динамики ТКИМ правой СА – она пришла к норме у ¼ пациентов (рисунок 2), а более чем в половине случаев отмечено ее уменьшение (хотя значения не достигли нормальных значений). Увеличение ТКИМ правой СА обнаружено лишь у каждого 10 пациента.

Обсуждение

В настоящем исследовании Ко-ренитек® показал высокую антигипертензивную эффективность: в течение 48 нед. отмечено достоверное улучшение показателей офисного измерения АД как САД, так и ДАД – ΔСАД: -23,2±2,33 мм рт.ст., ΔДАД: -11,5±2,45 мм рт.ст.

Эти результаты совпадают с данными исследования, проведенного в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Минздрава РФ [6], в котором на фоне 16 нед. АГТ офисное САД снизилось со 158,4±2,1 до 138,0±2,3

мм рт.ст. и офисное ДАД – со 100,2±1,6 до 87,7±1,2 мм рт.ст. В исследовании исходное АД 153,7±1,82/92,8±2,08 мм рт.ст. через 48 нед. АГТ снизилось до 130,4±1,79/81,4±1,27 мм рт.ст. Различий по полу и возрасту пациентов в двух исследованиях не наблюдалось. Можно судить о схожести полученных результатов, несмотря на то, что в описанном исследовании участвовали пациенты с более мягкой АГ (I-II ст.), в связи с чем пациенты получали меньшую дозу Ко-ренитека® (0,5-1 таблетку).

В программе КЛИП-АКОРД (КЛИническая Программа Антигипертензивной комбинированной терапии КО-Ренитеком один раз в День) [7] также отмечено эффективное снижение офисного АД на фоне 12 нед. терапии Ко-ренитеком® до 130,9±11,0/81,5±6,5 мм рт.ст. В настоящем исследовании зафиксированы идентичные цифры офисного АД на фоне терапии Ко-ренитеком® – 130,4±1,79/81,4±1,27 мм рт.ст. Несмотря на то, что результаты фактически совпали, состав пациентов и дизайн исследований были разные. В этой работе процент пожилых пациентов был выше: средний возраст 61,1±1,33 лет, в программе КЛИП-АКОРД – 56,0±10 лет; пациентов с АГ III ст. было больше – 51,4%, в программе КЛИП-АКОРД – 30%, поэтому больные изначально получали более высокую дозу Ко-ренитека®; срок наблюдения составил 48 нед.

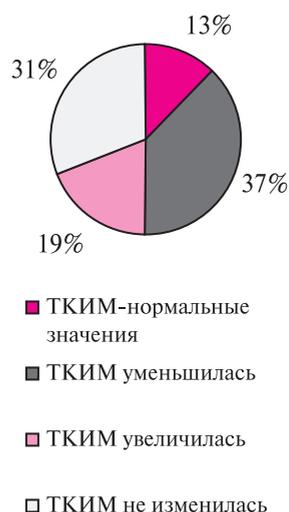


Рис. 1 Динамика ТКИМ левой СА на фоне 48 нед. АГТ Ко-ренитеком®.



Рис. 2 Динамика ТКИМ правой СА на фоне 48 нед. АГТ Ко-ренитеком®.

Эффективность терапии Ко-ренитеком® продемонстрирована в исследовании, в котором сравнивался антигипертензивный эффект Ко-ренитека® и рениприла ГТ у пациентов мягкой и умеренной АГ [8]. Исследование продолжалось в течение 6 нед. Начальная доза рениприла ГТ составляла 10/12,5 мг/сут., а Ко-ренитека® – 10/6,25 мг/сут. При необходимости дозу удваивали, а в случаях, недостижения целевого уровня АД, добавляли атенолол 25 мг/сут. Через 6 нед. терапии в группе Ко-ренитека® САД снизилось на 23,8, ДАД – на 13,5 мм рт.ст. Эти данные практически сопоставимы с полученными в настоящем исследовании. В цитируемой работе принимали участие пациенты с более мягкой АГ, которые получали более низкую дозу препарата всего 6 нед. Оценке подлежал антигипертензивный эффект изначально более высокой дозы Ко-ренитека® у пациентов с АГ II-III ст. на протяжении 48 нед.

О высокой антигипертензивной эффективности Ко-ренитека® свидетельствует тот факт, что в представленной работе через 8 нед. терапии целевой уровень “офисного” АД достигнут у ~ 90% больных с АГ II-III ст., при этом 1 таблетку Ко-ренитека® получали 30 (81,1%) из 37 пациентов и 2 таблетки – всего 7 (18,9%) больных.

Через 6 нед. терапии Ко-ренитеком® у 64% пациентов с мягкой и умеренной АГ достигнуты целевые уровни “офисного” АД [8], эти данные отличаются от представленных (88,1%), вероятно, в связи с тем, что в этом исследовании пациенты получали более низкую дозу препарата – ½ или 1 таблетку в сутки в течение 6 нед.; авторы оценивали антигипертензивный эффект изначально более высокой дозы Ко-ренитека®.

Из 19 пациентов с АГ I-II ст., принимавших 1-2 таблетки Ко-ренитека® 24 нед., нормализация АД по данным “офисного” измерения наблюдалась у 11 (64,7%) больных, у 6 (35,3%) пациентов эффективность была оценена как умеренная [9]. В настоящем исследовании эффективность Ко-ренитека® была выше. Однако следует отметить, что исследования отличались по составу пациентов. В цитируемом исследовании 80% пациентов были женщины (средний возраст $55,8 \pm 9,8$ лет), степень АГ – ниже. В представленном исследовании женщин было меньше – 45,9%, средний возраст пациентов такой же. Возможно, с этим связаны различия в полученных результатах.

Эффективность Ко-ренитека® доказана также в другой работе, в которой участвовал 81 пациент с мягкой и умеренной АГ, где изучали эффективность применения комбинации эналаприла и Гхт в сравнении с монотерапией эналаприлом [10]. Для достижения целевых значений “офисного” АД в этом исследовании у 65% пациентов понадобилась 1 таблетка Ко-ренитека® (в настоящем исследовании у 81,1%). Однако исследования отличались

по дизайну: в исследовании [10] вначале постепенно титровалась доза эналаприла, и лишь затем все пациенты перешли на комбинированную терапию эналаприл 20 мг + Гхт 12,5 мг. В представленной программе пациенты изначально получали такую комбинацию в дозе 1-2 таблетки в сут.

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что по данным многих работ увеличение ТКИМ ассоциируется с ростом количества сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2,11]. Этот показатель сам по себе является независимым фактором риска (ФР) ТИА, МИ и ИМ [2].

Проведен ряд исследований, доказывающих положительный эффект монотерапии АК, ИАПФ, β -адреноблокатором (β -АБ) метопрололом сукцинатом, исследование BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study), в частности, на регресс ТКИМ СА [3-5,12]. Однако влияние фиксированных комбинаций АГП на ТКИМ изучено мало. Исследований, отражающих динамику показателей ТКИМ СА на фоне терапии Ко-ренитеком®, ранее не проводилось.

Согласно полученным результатам у пациентов, находящихся на терапии Ко-ренитеком®, через 48 нед. лечения достоверно уменьшилась ТКИМ обеих СА. ТКИМ правой СА пришла к норме у 25% ($n=32$), уменьшилась – у 56,3%, увеличилась – у 9,4%, не изменилась – у 9,4% пациентов. ТКИМ левой СА пришла к норме у 12,5% больных, уменьшилась – у 37,5%, увеличилась – у 18,8%, не изменилась – у 31,3% больных. Положительное влияние Ко-ренитека® на ТКИМ СА можно связать с действием эналаприла и Гхт.

Положительный эффект ИАПФ на ТКИМ СА продемонстрирован в ряде работ [13,14]. Учитывая то, что установлена тесная связь формирования и прогрессирования процессов ремоделирования в сосудистом русле и дисфункции эндотелия (ДЭ) [15], предполагают, что механизм влияния препаратов этого класса на ТКИМ СА реализуется через коррекцию ДЭ. В то же время, имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные о том, что применение ИАПФ не только улучшает эндотелиальную функцию, но и тормозит процессы атерогенеза [16,17]. Один из реальных путей воздействия ИАПФ на ДЭ и, как следствие ТКИМ, осуществляется через блокирование тканевой (эндотелиальной) АПФ, что уменьшает синтез ангиотензина II и тормозит процессы роста и пролиферации клеток эндотелия, опосредованных через рецепторы ангиотензина I. Терапия ИАПФ оказывает мощное ингибирующее воздействие на рост и миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) [18]. Блокирование АПФ, расположенной на поверхности эндотелиальных клеток, замедляет деградацию брадикинина и улучшает функцию V_2 брадикининовых рецепторов [19]. Наиболее выраженную результативность в этом направлении имеют

те ИАПФ, которые обладают наибольшей афинностью к тканевой (эндотелиальной) ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [20]. Помимо этого, ИАПФ воздействуют на эндотелиальные клетки за счет регулирующего влияния на сосудистый фибринолитический баланс. В частности, они снижают уровень ингибитора активации плазминогена-1, что ведет к усилению эндогенного фибринолиза [21]. ИАПФ подавляют агрегацию тромбоцитов и экспрессию адгезивных молекул как для моноцитов, так и для нейтрофилов. Наконец, препараты этой группы ослабляют окислительный стресс (ОС), обусловленный стимулируемой АПФ продукцией суперокислительных радикалов. Прямое антиатерогенное действие ИАПФ было продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей атеросклероза [22,23].

Как отмечалось выше, ИАПФ с более выраженной тканевой афинностью эффективнее корректируют ДЭ и как следствие снижают ТКИМ СА [20]. Эналаприл обладает не такой выраженной тканевой афинностью как некоторые другие представители класса [24], может быть с этим связаны противоречивость результатов ряда исследований в отношении его эффективности по снижению ТКИМ СА.

В исследовании SCAT (Simvastatin/enalapril Coronary Atherosclerosis Trial), в котором изучалась антиатеросклеротическая эффективность симвастина и эналаприла [25], не обнаружено антиатеросклеротическое действие ИАПФ, и в качестве возможных объяснений предложены следующие: выбор препарата и его доза, а также ангиографический метод оценки прогрессирования коронарного атеросклероза (менее чувствительный метод, чем ультразвуковое исследование СА).

С другой стороны, в литературе есть данные о положительном влиянии на ТКИМ терапии эналаприлом. В исследовании CELIMENE (Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy) на фоне 9 мес. терапии целипрололом или эналаприлом в обеих группах одинаково достоверно уменьшилась ТКИМ [26]. На фоне 24 мес. терапии у 98 пациентов с инсулин-независимым СД эналаприл по сравнению с плацебо замедлял увеличение ТКИМ [27].

Известно, что диуретики (Д) не оказывают антиатеросклеротического действия и не уменьшают ТКИМ СА. В литературе есть единичные сведения о влиянии Д на ТКИМ СА [28-30]. Однако механизмы влияния Д на ТКИМ СА не ясны и требуют дальнейшего изучения. Можно предположить, что это влияние может реализоваться через коррекцию ДЭ. Имеются сообщения о благоприятном

воздействии на функцию эндотелия терапии Д. У крыс с АГ, спровоцированной введением дезоксикортикостерона и хлорида натрия (DOCA-salt), лечение Гхт приводило к достоверному повышению экспрессии эндотелиальной оксид азота (NO)-синтазы в стенке аорты и в миокарде ЛЖ по сравнению с такими же животными, не получавшими терапии Гхт [31]. Другой тиазидоподобный Д индапамид оказывает также прямое вазодилатирующее действие, обладает антиокислительными свойствами, повышает биодоступность NO и уменьшает его разрушение [31]. У крыс со спонтанной гипертензией назначение индапамида в дозе 3 мг/кг/сут. достоверно увеличивало содержание простаглицлинов и снижало концентрации эндотелина-1 в плазме по сравнению с крысами со спонтанной гипертензией, не получавшими терапии [32].

Данные о влиянии Гхт, входящего в состав Ко-ренитек®, на ТКИМ СА противоречивы. В исследовании PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) сравнивали антиатеросклеротический эффект Гхт, фозиноприла и правастатина, длительность наблюдения составила 2,6 года [28]. Только на фоне терапии Гхт ТКИМ в области бифуркации статистически значимо увеличивалась на $0,010 \pm 0,004$ мм/год [28]. С другой стороны было показано положительное влияние Гхт на ТКИМ [29]. В исследовании участвовали 80 мужчин с АГ, атеросклерозом периферических артерий, повышенным уровнем ХС в крови, 41 больной получал на протяжении 36 мес. доксазозин, 39 – Гхт. Через 36 мес. в обеих группах достоверно уменьшилась ТКИМ. В эксперименте на кроликах с целью выявления антиатеросклеротического эффекта терапии квинаприлом Гхт не было получено четкого влияния Гхт на процессы атерогенеза [30].

Положительное влияние препарата Ко-ренитек® на ТКИМ СА, по-видимому, реализуется главным образом, через эналаприл, входящий в его состав. Однако нельзя исключить возможность положительного влияния Гхт на ТКИМ СА.

Таким образом, у больных АГ II-III ст. лечение оригинальной фиксированной комбинацией Ко-ренитек® (эналаприл 20 мг/Гхт 12,5 мг) в дозе 1-2 таблетки 1 раз в сутки обеспечивает эффективное снижение АД, высокий процент достижения целевых значений АД, а также вызывает обратное развитие поражений органов-мишеней – снижает ТКИМ СА. Более широкое использование этой фиксированной комбинации в реальной практике в качестве терапии первой линии позволит повысить эффективность лечения АГ и снизить ССО и смертность.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение №2 к ж Кардиоваск тер профил 2008; 7 (6): 11-32.
2. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
3. Lonn E. Antiatherosclerotic effects of ACE inhibitors. Where are we now? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 315-20.
4. Migdalis IN, Gerolimou B, Kozanidou G, et al. Effect of fosinopril sodium on early carotid atherosclerosis in diabetic patients with hypertension. *J Med* 1997; 28: 371-80.
5. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503-10.
6. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. *Cons med* 2004; 6(1): 39-46.
7. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АКОРД). *Cons med* 2007; 09(1): 24-30.
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Дидр. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: "Ренитек ГТ" и "Ко-ренитек" у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *РФК* 2005; 3: 29-34.
9. Афаунов Р.Х., Крутиков А.Н., Кириенков И.С. и др. Антигипертензивная активность и влияние на ремоделирование сердца длительной терапии ренитеком/ко-ренитеком по данным исследования RU-003. *Cons med* 2002; 8(5): 18-25.
10. Stricchi E, Bossini A, Ranieri G, et al. Efficacy and Tolerability of Enalapril (20 mg)/Hydrochlorothiazide (12.5 mg) combination therapy in Essential hypertension. *Clin Ther* 1991; 13: 737-46.
11. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. for the ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 1995; 26: 386-91.
12. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721-6.
13. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or occlusive arterial disease. *JACC* 2000; 36: 438-43.
14. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
15. Трусов В.В., Филимонов М.А., Аксенов К.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции нолипрелом у больных с метаболическим синдромом. *Кардиология* 2005; 5: 55-6.
16. Яковлев В.М., Семенкин А.А., Юдин С.М. и др. Влияние терапии эналаприла малеатом на функцию сосудистого эндотелия и тромбоцитарно-эндотелиальные взаимосвязи у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2000; 72(1): 40-4.
17. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
18. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-69.
19. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.
20. Prasad A, Husain S. Coronary endothelial dysfunction in humans improves with angiotensin converting enzyme inhibition. *Circulation* 1996; 94(Suppl1): I-61.
21. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965-71.
22. Aberg G, Ferrer P. Effects of captopril on atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990, 15(Suppl. 5): 65-72.
23. Chobanian AV, Haudenschild CC, Nickerson C, et al. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-31.
24. Fabris B, Chen B, Pupic V, et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
25. Teo KK, Burton JR, Buller CE, et al. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: the Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT). *Circulation* 2000; 102: 1748-54.
26. Boutouyrie P, Bussy C, Tropeano AI, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during antihypertensive treatment. CELIMENE study. The Celiprolol Intima-Media Enalapril Efficacy stud. *Arch Mal Coeur Vais* 2000; 93(8): 911-5.
27. Hosomi N, Mizushige K, Ohyama H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with enalapril slows progressive intima-media thickening of the common carotid artery in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Strok* 2001; 32(7): 1539-45.
28. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807-12.
29. Hoogerbrugge N, de Groot E, de Heide LH, et al. Doxazosin and hydrochlorothiazide equally affect arterial wall thickness in hypertensive males with hypercholesterolaemia (the DAPHNE study). Doxazosin Atherosclerosis Progression Study in Hypertensives in the Netherlands. *Neth J Med* 2002; 60(9): 354-61.
30. Fonseca FA, Ihara SS, Izar MC, et al. Hydrochlorothiazide abolishes the anti-atherosclerotic effect of quinapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30(10): 779-85.
31. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *РМЖ* 2002; 10(1) (145): 5-11.
32. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin-Pharmacocinet* 1999; 37(Suppl): 7-12.

Поступила 27/04-2009