

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ СОСУДИСТЫХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Л.А. Хаишева\*

Ростовский государственный медицинский университет,  
344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону

**Оценка эффективности и безопасности применения фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида с целью коррекции сосудистых изменений у пациентов с артериальной гипертензией**

Л.А. Хаишева\*

Ростовский государственный медицинский университет, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, Ростов-на-Дону

**Цель.** Изучить нарушение функции эндотелия и эластичности сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), а также возможность коррекции выявленных нарушений с помощью лизиноприла или низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида.

**Материал и методы.** В исследование включены 99 пациентов с АГ. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1-ая группа в качестве антигипертензивной терапии получала низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла (5мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг), 2-ая группа начинала лечение с монотерапии лизиноприлом. При неэффективности терапии добавлялся амлодипин. Методом объемной сфигмографии определяли скорость распространения пульсовой волны. Выявляли микроальбуминурию, определяли активность фактора Виллебранда.

**Результаты.** У пациентов с АГ старше 60 лет более чем в половине случаев наблюдаются генерализованные нарушения функции эндотелия. Применение низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла (5мг) и гидрохлортиазида (12,5 мг) более эффективно для достижения целевого АД, чем монотерапия лизиноприлом. На фоне лечения в обеих группах отмечена положительная динамика показателей, характеризующих функцию эндотелия. Данная фиксированная комбинация характеризуется также благоприятным профилем переносимости.

**Заключение.** Применение лизиноприла, в том числе в составе низкодозовой комбинации с гидрохлортиазидом, у пациентов с АГ и избыточной массой тела позволяет не только улучшить функцию эндотелия, но и способствует снижению микроальбуминурии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лизиноприл, микроальбуминурия, фактор Виллебранда, низкодозовая комбинация.

**РФК 2009;2:27–32**

**Efficacy and safety of fixed combination of lisinopril and hydrochlorothiazide for management of vascular disorders in patients with arterial hypertension**

L.A. Haisheva\*

Rostov State Medical University, Nahichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022 Russia

**Aim.** To study endothelial disorders and artery elasticity disorders in patients with arterial hypertension (HT), as well as possibility of their correction by lisinopril or by fixed low dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide.

**Material and methods.** 99 patients with HT were included in the study. Patients were randomized into 2 groups. Patients of the 1st group were treated with the fixed low dose combination of lisinopril (5mg) and hydrochlorothiazide (12,5 mg). Patients of the 2nd group were treated with lisinopril alone. The amlodipine was added in case of insufficient therapy. Pulse wave velocity was defined by volume sphygmography. Tests for evaluation of microalbuminuria and activity of von Willebrand factor were performed.

**Results.** Endothelium function disorders were observed in a half of the patients with HT aged 60 y.o. and older. The fixed low dose combination of lisinopril and hydrochlorothiazide was more effective than lisinopril monotherapy in target blood pressure achievement. Positive changes of endothelium function indicators were founded in both groups of therapy. This fixed combination had also a good safety profile.

**Conclusion.** Lisinopril alone or in low dose combination with hydrochlorothiazide improves endothelium function and decreases microalbuminuria level in patients with HT and high body mass index.

**Key words:** arterial hypertension, lisinopril, microalbuminuria, von Willebrand factor, fixed low dose combination.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;2:27–32**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [katelnitskay@mail.ru](mailto:katelnitskay@mail.ru)

*Посвящается памяти профессора Кательницкой Л.И.*

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из важнейших проблем мирового сообщества в целом и России в частности. Только в нашей стране официально зарегистрировано более 42 миллионов больных АГ [1]. В настоящее время доказано, что в патогенезе АГ ведущее место занимает нарушение функционального состояния эндотелия [2, 3]. Помимо этого, показана роль протромботических нарушений в патогенезе АГ. Изучение роли дисфункции эндотелия в формировании этих нарушений не теряет актуальности и в настоящее время [4, 5].

Впервые представление о факторе Виллебранда как о маркере повреждения эндотелия было сформули-

ровано в 1975 году Boneu с соавторами [6]. Было обнаружено, что пациенты с периферическим атеросклерозом имели повышенный уровень фактора Виллебранда, степень повышения которого коррелировала с распространенностью сосудистого поражения. В то же время, имеется ряд существенных ограничений для использования фактора Виллебранда в качестве маркера эндотелиального повреждения. Во-первых, при активации тромбоцитов существенная часть белка может быть не эндотелиального, а тромбоцитарного происхождения. Кроме того, фактор Виллебранда является белком острой фазы.

Рядом исследователей отмечено повышение фак-

тора Виллебранда при АГ, особенно в сочетании с микроальбуминурией (МАУ) [7,8]. Однако Verhaar с соавторами нашел увеличение фактора Виллебранда лишь у пациентов со злокачественной АГ [9]. В то же время, у больных с эссенциальной АГ такого повышения отмечено не было – авторы объясняют полученный результат отсутствием распространенного повреждения эндотелия у этих пациентов.

Несомненный интерес представляет собой изучение не только уровня фактора Виллебранда у пациентов с АГ, но и других показателей, характеризующих нарушение функции эндотелия (ФЭ). Среди последних – микроальбуминурия (МАУ), а также последствия нарушения ФЭ в виде изменения структуры сосудистой стенки и увеличения ее жесткости.

До настоящего времени достижение целевого уровня АД остается одной из самых актуальных задач в лечении АГ. По данным многочисленных исследований: LIFE, HOT, ALLHAT, INVEST и других, – стало очевидно, что монотерапия не может решить проблему достижения целевого уровня АД. В этой связи уделяется большое внимание комбинированной антигипертензивной терапии [10]. Среди фиксированных комбинаций лидирующее место по частоте назначений занимают комбинации ингибиторов-превращающего фермента (ИАПФ) с тиазидными диуретиками (ТД). Появление первой низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида требует более углубленного изучения ее клинических эффектов (Листрил Плюс - 5 мг лизиноприла + 12,5 мг гидрохлортиазида, «Д-р Редди'с»).

Цель нашей работы – изучение особенностей функции эндотелия и эластичности сосудистой стенки у пациентов с эссенциальной АГ 1-2-й степени, а также возможности их коррекции препаратом лизиноприла или низкодозовой фиксированной комбинацией лизиноприла и гидрохлортиазида. Помимо этого, проводилась оценка безопасности проводимой терапии.

## Материалы и методы

В открытом сравнительном исследовании участвовало 99 пациентов с АГ 1-2-й степени (средний возраст  $63,2 \pm 2,6$  года, длительность заболевания  $12,3 \pm 3,1$  года).

Критерии исключения больных из исследования:

- острые заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта;
- симптоматическая АГ;
- нарушения функции почек – клиренс креатинина менее 60 мл/мин;
- нарушение функции печени – АСТ, АЛТ в 2 раза выше нормы;
- наличие инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения;

- сердечная недостаточность;
- сахарный диабет;
- злокачественные новообразования.

Исходно оценивали тяжесть АГ и соответствие критериям включения и исключения из исследования. У всех пациентов диагноз АГ устанавливался на основании клинических измерений АД в соответствии с Национальными рекомендациями (2008 г.) [11]. Проводился сбор анамнестических данных, оценка факторов риска (ФР): пол, возраст, наследственность, индекс массы тела, показатели липидограммы, уровень АД, статус курения.

Наличие ожирения у обследованных пациентов устанавливали по формуле: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м<sup>2</sup>).

Полученные результаты интерпретировали, используя классификацию ВОЗ (1997 г.):

- ИМТ < 18,0 кг/м<sup>2</sup> – истощение, недостаточная масса тела;
- ИМТ до 24,9 кг/м<sup>2</sup> – нормальная масса тела;
- ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – избыточная масса тела;
- ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожирение I степени;
- ИМТ от 35 до 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирение II степени;
- ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирение III степени.

При оценке поражения сосудов определяли величину скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) на участке между сонной и бедренной артериями. Скорость распространения пульсовой волны изучали с помощью объемной сфигмографии.

СРПВ с возрастом увеличивается, при этом несколько в большей степени по сосудам эластического типа, чем мышечного. По данным Людвига (Ludwig, 1936), существуют следующие возрастные нормы СРПВ:

- по сосудам эластического типа (м/с): 14 – 30 лет - 5,7; 31-50 лет - 6,6; 51-70 лет - 8,5; 71 год и старше - 9,8;
- по сосудам мышечного типа (м/с): 14-20 лет - 6,1; 21-30 лет - 6,8; 31-40 лет - 7,1; 41-50 лет - 7,4; 51 год и старше - 9,3.

Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» ООО «Нейро-Софт» г. Иваново. СРПВ оценивали по следующим параметрам: СРВ по артериям мышечного типа (См); СРВ по артериям эластического типа (Сэ). Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [12].

Для определения МАУ использовали микраль-тест (тест-полоски для определения МАУ до 100 мг/л, Рош Диагностика ГмБХ, Германия). Для того чтобы определить концентрацию альбумина свыше 100 мг/л, образец мочи разбавляли, смешивая одну часть мочи

с двумя частями воды. Исходное значение концентрации альбумина получали при умножении полученного результата на 3. Аналитическая чувствительность: пороговое значение (cut-off) >20 мг/л:>95% (границы 90-99%), аналитическая специфичность: пороговое значение (cut-off) >20 мг/л:>80% (границы 70-90%). Нижняя граница определения: 20 мг/л. Референтный метод: количественное иммунологическое определение.

Активность фактора Виллебранда в центрифугированной плазме определяли методом прямого количественного фермент-связанного иммуносорбентного химического анализа (Axis-Shield Diagnostic Limited, United Kingdom). Результат автоматически рассчитывался прибором относительно калибровочной кривой. Нормальная область значений фактора Виллебранда в 95% случаев определялась в пределах 50-150%.

Вышеперечисленные исследования проводились в начале лечения (0 нед) и в конце исследования через 12 недель (рис. 1).

За 14 дней до назначения препаратов пациентам отменяли предшествующую антигипертензивную терапию. После отмывочного периода методом простой рандомизации больные были распределены в 2 группы. Пациенты 1-й группы получали низкодозовую фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида (Листрил Плюс). Пациенты 2-й группы начинали лечение с монотерапии лизиноприлом (Листрил) в дозе 10 мг/сут. В связи с тем, что в 1-й группе для лечения АГ использовалась низкодозовая фиксированная комбинация, составные компоненты которой воздействуют на разные звенья патогенеза АГ, во 2-ой группе доза Листрила в группе 2 была сопоставима по силе гипотензивного эффекта с компонентами фиксированной комбинации в группе 2.

Эффективность гипотензивной терапии оценивали каждые 4 недели. При недостижении целевых цифр АД на втором визите (4-я неделя) добавляли амлодипина малеат (Стамло М, «Д-р Редди'с») в дозе 5 мг/сут, а при недостаточном эффекте на 8-й неделе доза амлодипина увеличивалась до 10 мг/сут (см. рис. 1).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ( $M \pm m$ ). За статистически значимые принимались отличия при  $p < 0,05$ . Достоверность динамики изучаемых количественных показателей оценивали по  $t$ -критерию Стьюдента для парных измерений, а достоверность различий частотных показателей – по критерию Фишера. Связь между ранговыми показателями до и после лечения вычисляли на основе таблиц сопряженности, а достоверность указанной связи рассчитывали с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

Среди включенных в исследование пациентов было 54 женщины (54,5% обследованных) и 45 мужчин (45,5% обследованных). Все пациентки пребывали в состоянии постменопаузы, в связи с чем гендерные особенности в нашем исследовании не учитывались.

Нормальную массу тела имели 12 пациентов (12,1%), у 24 обследованных (24,2%) наблюдалась избыточная масса тела. Ожирение первой степени имели 55 больных (55,5%), второй степени – 8 пациентов (8,1%). Среднее значение ИМТ по группе составило  $30,2 \pm 0,45$  кг/м<sup>2</sup>. По данным целевой диспансеризации, проводимой в г. Москва в 1998-2004 гг., высокий ИМТ является самым распространенным ФР, достоверный прирост распространенности которого наблюдается с возрастом. Среди женщин этот ФР встречается достоверно чаще, чем среди мужчин [13]. Среди жительниц г. Ростов-на-Дону только 3 пациентки из обследованных имели нормальную массу тела.

Микроальбуминурия была выявлена у 24 обследованных (24,2%). Частота последней оказалась выше, чем в общей популяции, но не противоречит данным о более частом выявлении МАУ у пациентов с высоким ИМТ [14].

Повышенная скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – маркер повреждения сосудистой стенки у больных с АГ [11]. Отмечено, что у 64 паци-

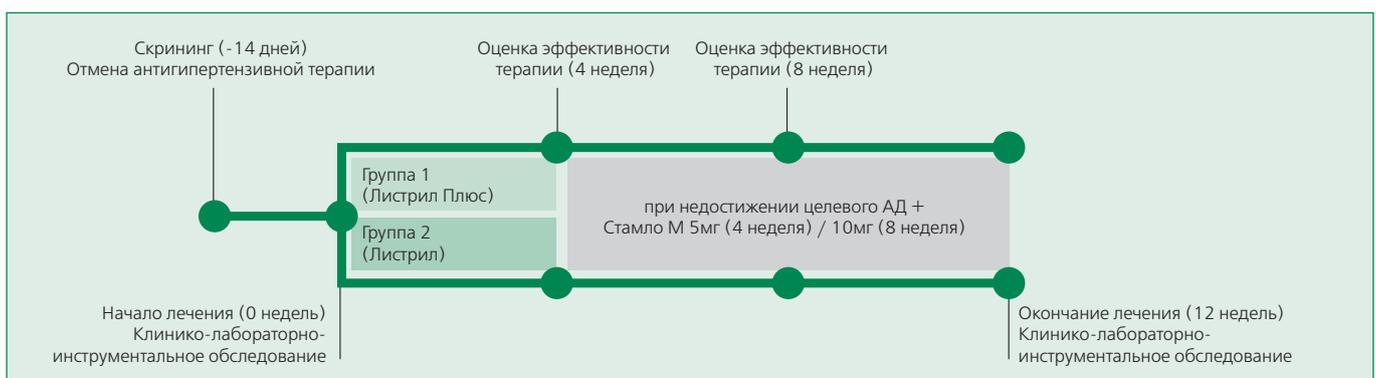


Рисунок 1. Дизайн исследования

ентов (64,6%) имеется повышение СРПВ по сосудам эластического типа, указывающего на увеличение жесткости сосудистой стенки. В среднем, СРПВ по Сэ составила  $12,3 \pm 0,7$  м/с. Имелась тенденция к увеличению СРПВ по сосудам мышечного типа (в среднем,  $8,6 \pm 0,5$  м/с).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая достоверная связь средней силы между СРПВ Сэ и МАУ ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ). Изменение жесткости сосудистой стенки – это уже перестройка стенки сосуда вследствие длительного поддержания активного мышечного тонуса. Начальным же механизмом, запускающим данный патологический процесс, является дисфункция эндотелия – главная отправная точка прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Уровень фактор Виллебранда (маркер эндотелиальной дисфункции) был повышен у 59,5% пациентов (в среднем,  $168,7 \pm 9,1\%$ ). При проведении корреляционного анализа между уровнем фактора Виллебранда и МАУ получена связь средней силы ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), что не противоречит гипотезе возникновения МАУ как локально-почечного маркера генерализованных нарушений функции эндотелия [15]. Таким образом, любое экзогенное или эндогенное воздействие на стенку сосуда проявляется универсальным механизмом дисфункции эндотелия, которая присутствует практически у 50% пациентов с АГ старше 60 лет. Дисфункция эндотелия, являясь начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, приводит к дисбалансу между продукцией вазоконстрикторов и вазодилататоров, ангиопротекторов и протромботических факторов, пролиферативных и антипролиферативных факторов. В конечном итоге, ДЭ способствует структурной перестройке сосудистой стенки и повышению сосудистой жесткости, проявляющейся повышенной СРПВ.

В исследовании ACCOMPLISH 12000 пациентов с АГ высокого риска находились на лечении комбинация-

ми беназеприл 40 мг + амлодипин 10 мг или беназеприл 40 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг на протяжении 5 лет. Авторы исследования показали, что комбинация ИАПФ с амлодипином достоверно лучше влияет на большинство конечных точек, чем комбинация с гидрохлортиазидом [16]. Данное исследование поставило под сомнение целесообразность использования тиазидных диуретиков (ТД) в комбинациях. Однако никакой иной класс антигипертензивных препаратов (АГП), кроме диуретиков, не может воздействовать на объем- и натрийзависимые компоненты повышения АД. Несомненно, на первом месте в терапии АГ стоит не столько достижение целевого АД, сколько максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. Помимо этого, учитывается метаболическая нейтральность препаратов, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом.

Пациенты были разделены на 2 группы, которые были сопоставимы между собой по основным клиническим показателям (табл. 1).

Через 4 недели терапии в группе 1 удалось достичь целевых значений АД у 31 пациента (62%), а остальным 29 пациентам (38%) понадобилось добавление Стамло М в дозе 5 мг\сут. Это позволило добиться целевого АД еще у 14 человек. На 8-й неделе терапии доза амлодипина была увеличена до 10 мг\сут только у 5 пациентов. К концу исследования достичь целевых значений АД удалось у 100% пациентов 1-й группы. В группе 2 (49 человек) при монотерапии лизиноприлом удалось достичь целевых значений АД у 23 пациентов (47%). При добавлении Стамло М нормализовать АД к 8-й неделе удалось у 79,5% пациентов. Не достигшим целевых значений АД на 8-й неделе терапии доза амлодипина была увеличена до 10 мг\сут. К концу исследования лишь 5 пациентам (10,2%) данной группы не удалось достичь целевых значений АД. Проводимая антигипертензивная терапия хорошо переносилась и не потребовала отмены или замены

Таблица 1. Показатели АД и биохимического анализа крови при лечении Листрилом и Листрилом Плюс в качестве препаратов первой линии терапии

Показатель	Листрил Плюс (n=50)		Листрил (n=49)	
	Исходно	Через 12 недель	Исходно	Через 12 недель
САД, мм рт.ст.	153,6±4,8	131,4±3,2*	149,8±3,3	137,2±2,8*
ДАД, мм рт.ст.	98,7±3,1	84,5±2,7*	95,4±4,1	86,8±3,2*
Глюкоза, ммоль/л	5,23±0,19	5,31±0,23	5,39±0,28	5,33±0,21
ОХС, ммоль/л	5,17±0,26	5,12±0,25	5,23±0,21	5,27±0,19
ТГ	3,2±0,21	3,1±0,19	3,0±0,31	3,1±0,27
СРПВ Сэ, м/с	13,12±0,65	11,16±0,45	11,29±0,84	10,18±0,69
СРПВ См, м/с	8,4±0,7	8,8±1,1	8,0±0,5	8,6±0,8
МАУ, мг/л	114,7±6,7	58,3±4,9*	118,3±5,6	65,4±3,2*
Фактор Виллебранда, %	157,6±9,7	129,1±7,4*	172,4±11,8	138,4±9,2*

\* $p < 0,05$  – достоверность различий показателей до и после лечения между пациентами одной и той же группы

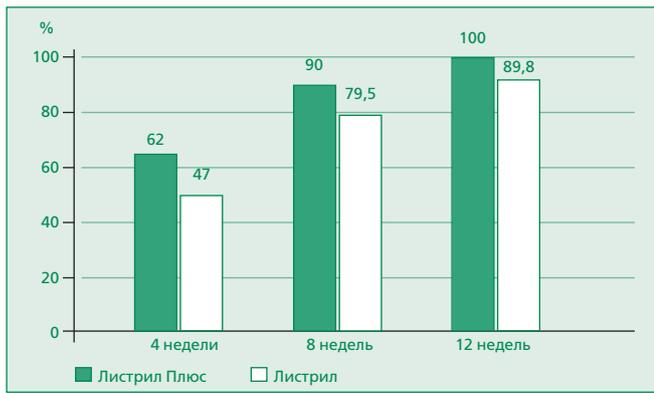


Рисунок 2. Доля пациентов, достигших целевого АД в ходе проводимой терапии

препарата (рис. 2).

Динамика показателей АД представлена в табл. 1. Необходимо отметить, что к 12-й неделе терапии удалось достоверно снизить уровни как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД). Среди пациентов обеих групп достоверных различий в показателях АД к концу терапии не получено. При изучении метаболической безопасности (уровней общего холестерина, триглицеридов, глюкозы) к 12-й неделе отличий между группами не получено.

До лечения коэффициент корреляции между ИМТ и уровнем САД составил 0,24, а ДАД – 0,26. После проведенной терапии зависимость стала более явной, коэффициент корреляции возрос до 0,39 для САД и до 0,30 – для ДАД при резко возросшем уровне статистической значимости (рис. 3). Это свидетельствует о значительно меньшей эффективности антигипертензивной терапии у женщин с высоким ИМТ. Среднее значение ИМТ у женщин, достигших целевого АД, равнялось 29,4, а у не достигших целевого АД – 32,7 ( $p=0,0073$ ). У мужчин как до, так и после лечения между ИМТ и уровнем САД и ДАД практически отсутствует корреляционная связь, являясь статистически незначимой ( $p>0,05$ ).

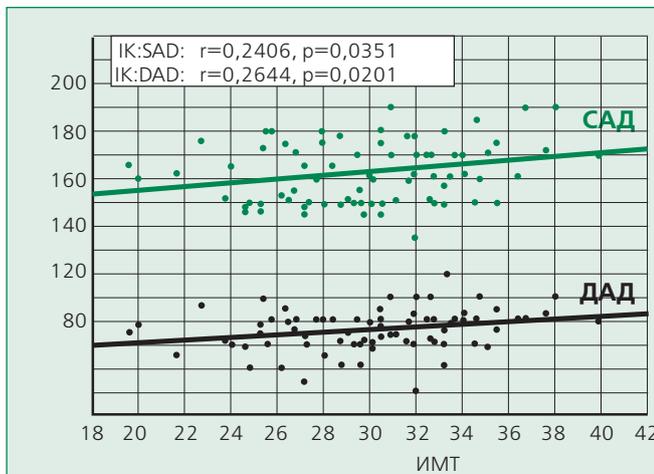


Рисунок 3. Влияние индекса массы тела на уровни АД



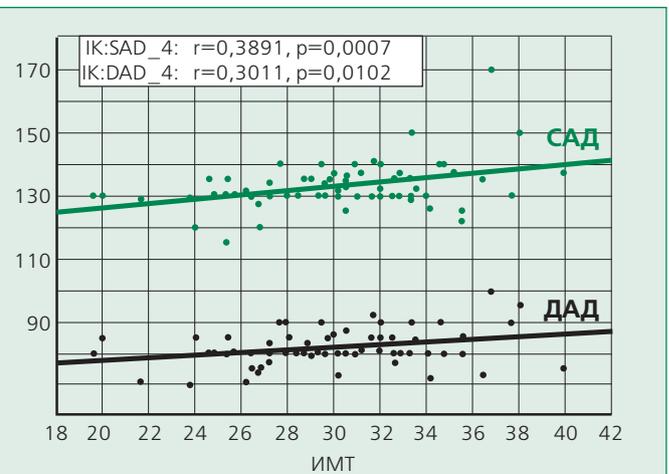
Рисунок 4. Динамика МАУ в течение 12-недельного периода терапии Листрилом и Листрилом Плюс

Среднее значение ИМТ у мужчин, достигших целевого АД, равнялось  $30 \text{ кг/м}^2$ , а не достигших целевого АД –  $30,4 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,57$ ).

Нормализация АД не всегда влечет за собой нормализацию экскреции альбумина с мочой. Установлено, что при низком уровне МАУ эффективны все препараты, нормализующие АД и почечную гемодинамику, однако при более высоком уровне МАУ успех достигается только при применении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II [17, 18]. Уровень МАУ имеет большое значение в прогнозе развития сердечно-сосудистых осложнений.

Прием антигипертензивных препаратов пациентами обеих групп сопровождался уменьшением уровня альбуминурии с 117 мг/л до 82 мг/л, т.е. 30,2% от исходного уже к концу 1-го месяца. Эффект сохранялся на протяжении всего исследования и к его концу составлял 58 мг/л от начальной величины экскреции альбумина с мочой (рис. 4). Количество пациентов с МАУ также уменьшилось с 24 до 6 человек. Как уменьшение уровня МАУ, так и количество пациентов с сохраненной МАУ были сопоставимы между группами.

Ассоциация МАУ с увеличением жесткости сосу-



дистой стенки продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях [19]. В нашей работе в течение 12 недель терапии не произошло никаких изменений в СРПВ по сосудам мышечного и эластического типа. В результате длительного течения АГ в сосудистой стенке пациентов происходят структурные изменения, нормализация которых требует многомесячного, а скорее даже многолетнего приема препарата. Это не позволило нам в 3-месячный срок нормализовать данный показатель, однако нормализация АД позволяет уменьшить напряжение сдвига на эндотелий и, следовательно, улучшить показатели функции эндотелия. Действительно, если до начала терапии показатель фактора Виллебранда среди всех обследованных составил  $168,7 \pm 9,1\%$ , то к концу лечения он достоверно снизился и в среднем равнялся  $135,3 \pm 7,4\%$ . Достоверных различий между группами по этому показателю выявлено не было. Следовательно, достижение целевого АД позволило нам улучшить ФЭ, подтверждением чего явилось снижение фактора Виллебранда и уменьшение МАУ. Однако для структурных изменений в сосудистой стенке 12-недельной антигипертензивной терапии недостаточно.

Таким образом, фиксированные тиазид-содержащие комбинации не являются идеальными с точки зрения их метаболической нейтральности. Однако если доза ГХТ не превышает 12,5 мг в сутки, данные ком-

бинации могут рассматриваться как основа для «тройной» терапии. Такие комбинации несомненно лучше, чем произвольное назначение препаратов, в плане достижения целевого АД и приверженности пациентов лечению. [20,21]. Учитывая низкую эффективность монотерапии (в среднем, около 30%), одним из существенных путей в достижении целевого АД является возможность применения фиксированных комбинаций, в том числе ИАПФ+ТД.

## Заключение

Таким образом, у пациентов с АГ старше 60 лет более чем в половине случаев наблюдаются генерализованные нарушения функции эндотелия, приводящие к структурной перестройке сосудистой стенки. ИМТ является независимым фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и коррелирует с наличием МАУ и эффективностью антигипертензивной терапии.

Применение низкодозовой фиксированной комбинации лизиноприла и ГХТ более эффективно для достижения целевого АД, чем монотерапия лизиноприлом, и сопоставимо по метаболической безопасности. Применение лизиноприла у пациентов с АГ и повышенным ИМТ позволяет не только улучшить функцию эндотелия, но и способствует снижению МАУ.

## Литература

1. Демографический ежегодник России, 2007. М.: Росстат; 2007.
2. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.Г. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. РМЖ 2002;10(1):11-6.
3. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens Suppl 1996;14(5):S83-93.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Н.Н. Петрищев, редактор. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция. СПб.: СПбГМУ; 2003.
5. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997;30(2):325-33.
6. Boneu B., Abbal M., Plante J., Bierme R. Factor-VIII complex and endothelial damage. Lancet 1975;1(7922):1430.
7. Blann A.D., Naqvi T., Waite M., McCollum C.N. von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1993;7(2):107-11.
8. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994;344(8914):14-8.
9. Verhaar M.C., Beutler J.J., Gaillard C.A. et al. Progressive vascular damage in hypertension is associated with increased levels of circulating P-selectin. J Hypertens 1998;16(1):45-50.
10. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Брель У.А. и др. Возможности достижения целевого артериального давления у больных артериальной гипертензией с использованием фиксированной комбинации эналаприла малеата с гидрохлортиазидом». Кардиоваск тер профилакт 2008;(6):21-7.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(приложение 2):3-32.
12. Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26(3):485-90.
13. Гайнулин Ш.М., Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы. Росс кардиол журн 2006;(3):30-4.
14. Хаишева Л.А., Кательницкая Л.И. Микроальбуминурия как фактор риска и маркер эффективности терапии у пациентов с гипертонической болезнью. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2008;(1):51-5.
15. Munakata M., Nunokawa T., Yoshinaga K., Toyota T.; J-TOPP Study Group. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension – a Japanese trial on the prognostic implication of pulse wave velocity (J-TOPP). Hypertens Res 2006; 29(7):515-21
16. Bakris G., Hester A., Weber M. et al.; ACCOMPLISH Investigators. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. J Cardiometab Syndr 2008;3(4):229-33.
17. Арутюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия и пути ее медикаментозной коррекции. Клин фармакол тер 1999;(3):23-8.
18. Mogensen C.E. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy. Br Heart J 1994;72(3 suppl.):S38-45.
19. Mogensen C.E. Systemic blood pressure and glomerular leakage with particular reference to diabetes and hypertension. J Intern Med 1994;235(4):297-316.
20. Агеев Ф.Т., Дробижев М.Б., Смирнова М.Д. Свободная или фиксированная комбинация эналаприла и гидрохлортиазид в реальной амбулаторной практике: что лучше для больного артериальной гипертензией? Сравнения эффективности и приверженности к лечению. Кардиология 2008;48(5):5-10.
21. Шальнова С.А., Деев А.Д. Влияние фиксированных комбинация эналаприла и гидрохлортиазид на течение артериальной гипертензии. II часть исследования ГАРАНТ. Кардиоваск тер профилакт 2007;8:26-31.