**ПЛАН**

1. Артериальная гипертензия

2. Эффективность кордипина-XЛ при мягкой и умеренной гипертонической болезни

3. Агонист имидазолиновых рецепторов - рациональный выбор в терапии пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией

[4. Современные лекарственные средства в лечении артериальной гипертензии](#_Toc106100442)

[Список литературы](#_Toc106100443)

# 1. Артериальная гипертензия

**Артериальная гипертензия –** синдром стойкого повышения артериального давления, когда систолическое давление равно или превышает 140 м.рт.ст.,а диастолическое давление равно или превышает 90 мм.рт.ст.

Около 90% всех случаев артериальной гипертензии приходится на гипертоническую болезнь.

Гипертоническая болезнь (эссенциальная артериальная гипертензия) – это заболевание, ведущим признаком которого является артериальная гипертензия, не связанная с какой-либо известной причиной.

10 % всех случаев артериальной гипертензии составляют симптоматические (вторичные) формы, которые обусловлены патологией почек и почечных сосудов, эндокринной системы, коарктацией аорты и другими причинами.

**Основные причины вторичной артериальной гипертензии**

*Систолическая и диастолическая*

1. Почечная: ренопаренхиматозная (ост­рый гломерулонефрит, хронический неф­рит, поликистоз почек, диабетическая нефролатия, гидронефроз), реноваскулярная (стеноз почечной артерии, интраренальный васкулит), ренин-продуцирующие опухоли, ронопривная, первичная задержка натрия (синдром Лиддля, синд­ром Гордона).
2. Эндокринная: акромегалия, гипотирэоидизм,гипертиреоидизм, гиперпараткреоидизм, синдром Кушинга, первичный гиперальдестеронизм, феохромоцитомз, карциноид, экзогенные гормоны (эстрогены, глюкокортикоиды, минералкортикоиды, симпатомиметики, пища, содержащая тиамин, ингибиторы моноаминоксидазы).
3. Коарктация аорты.
4. Беременность.
5. Неврологические заболевания: повышенное внутричерепное давление (опухоли мозга, энцефалит, дыхательный ацидоз), ночное апноэ, квадриплегия, острая порфирия, отравление свинцом, синдром Гиллиана-Барре.
6. Острый стресс, включая хирургическое вмешательство.
7. Увеличенный объем циркулирующей крови.
8. Злоупотребление алкоголем и лекарственных средств.

# 2. Эффективность кордипина-XЛ при мягкой и умеренной гипертонической болезни

Проведена оценка гипотензивного эффекта, переносимости и профиля безопасности препарата кордипин-XЛ (KRKA)– лекарственной формы с пролонгированным контролируемым высвобождением активного вещества– у больных гипертонической болезнью в течение 2 мес лечения. Исследование показало, что кордипин-XЛ в виде монотерапии представляет собой высокоэффективный препарат при мягкой и умеренной гипертонической болезни. Действие его проявляется в достоверном снижении среднесуточного систолического и диастолического АД, снижении показателей АД в дневное и ночное время, а также скорости утреннего подъема САД и ДАД. Выявлено, что 8-недельная терапия кордипином-XЛ сопровождается тенденцией к увеличению ЧСС, однако достоверно не изменяет вариабельность ритма сердца (SDNN). Терапия кордипином-XЛ не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, хорошо переносится больными и не дает существенных побочных реакций.

В настоящее время общепризнан факт повышения риска смертельного и несмертельного инфаркта миокарда у больных под влиянием короткодействующих антагонистов кальция дигидропиридиновой структуры [1–3]. Тем не менее пролонгированные антагонисты кальция ввиду их выраженного антигипертензивного и антиангинального действия с учетом данных о безопасности длительной терапии занимают одно из ведущих мест среди выписываемых препаратов, по крайней мере в США [4]. Успехи фармакологии позволили создавать препараты с медленным высвобождением действующей субстанции. Концентрация этих препаратов в крови нарастает медленно, что позволяет избежать побочных эффектов, связанных с избыточной вазодилатацией, и рассматривать их как средства для длительного амбулаторного лечения артериальной гипертензии. К таким препаратам относится пролонгированная форма нифедипина– кордипин-ХЛ (KRKA).

Целью настоящего исследования являлась оценка гипотензивного эффекта, переносимости и профиля безопасности препарата кордипин-XЛ у больных гипертонической болезнью в течение 2 мес лечения.

**Материал и методы**

В исследование включены 20 больных (8 мужчин, 12 женщин) мягкой и умеренной гипертонической болезнью в возрасте от 35 до 73 лет, подписавших информированное согласие об участие в исследовании. Средний возраст обследуемых пациентов составил 54,0±2,8 года, длительность заболевания– 10,6±1,9 года. Критерием включения пациента в исследование было исходное (в конце периода отмывания до приема исследуемого препарата) ДАД в положении сидя 95–114 мм рт. ст. и/или САД в положении сидя 141–180 мм рт. ст.

Лечение проводилось в амбулаторных условиях в течение 8 нед. После установления диагноза эссенциальной гипертензии и 14-дневного периода "вымывания" проводили физикальный осмотр пациента, а также общий (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин) и биохимический (калий, натрий, холестерин, глюкоза, триглицериды, АСТ, АЛТ, креатинин плазмы) анализы крови, анализ мочи (кислотность, глюкоза, белок, клеточный осадок). Последующие визиты осуществлялись на 4-й и 8-й нед на фоне приема изучаемого препарата. Во время каждого визита проводили оценку критериев эффективности и параметров безопасности. Определяли уровень АД методом Короткова (ртутным сфигмоманометром) и частоту пульса после 30 мин отдыха в положении сидя. Суточное мониторирование АД и ЭКГ проводили двукратно с помощью портативной системы "КАРДИОТЕХНИКА-4000" (фирма "ИНКАРТ", С.-Петербург, Россия) в течение 24 ч. Определяли: среднее систолическое АД (срСАД) и диастолическое (срДАД). Выраженность двухфазного ритма АД оценивали по суточному индексу, который рассчитывали по формулам:

(срСАДд – срСАДн).100%/срСАДд для систолического АД,

(срДАДд – срДАДн).100%/срДАДд для систолического АД, где срСАДд– среднее систолическое АД днем, срДАДд– среднее диастолическое АД днем, срСАДн– среднее систолическое АД ночью и срДАДн– среднее диастолическое АД ночью.

Кроме того, оценивали величину подъема АД в ранние утренние часы и его скорость по формулам:

Кроме того, проводили анализ суточной вариабельности ритма сердца

Препарат в дозе 40 мг назначали 1 раз в сутки в период с 8 до 9 ч утра в течение 2 нед. Если по истечении 4 нед от начала лечения ДАД и/или САД в положении сидя не нормализовалось, дозу препарата увеличивали до 80 мг в день. На протяжении всего исследования применение других антигипертензивных препаратов было исключено. Учитывая исходно низкий уровень охваченности лечением, у всех больных оценивали степень приверженности лечению по стандартному методу подсчета таблеток (отношению реального количества принятых таблеток к расчетному). При значениях более 120% и менее 80% результаты исключали из дальнейшего анализа.

Исходно у обследованных пациентов уровень САД при измерении методом Короткова составил 165,6±1,8 мм рт. ст, ДАД– 101,4±1,4 мм рт. ст. После 4-недельного приема препарата кордипин–XЛ в дозе 40 мг 1 раз в сутки уровень АД нормализовался у 11 (55%) пациентов, при этом средний уровень САД уменьшился на 11,7%, а ДАД– на 11,3%. После 4-недельного лечения в связи с неудовлетворительным гипотензивным эффектом увеличение дозы препарата до 80 мг в сутки потребовалось у 9 (45%) из 20 обследованных пациентов. После 8-недельного лечения происходило дальнейшее снижение АД, при этом его нормализация отмечена у 19 из 20 пациентов (95%). Уровень САД уменьшился по сравнению с исходным уровнем на 22%, а ДАД– на 21,6% (табл. 1). Неудовлетворительного гипотензивного эффекта, т.е. отсутствия снижения АД или его повышения, не зарегистрировано.

**Таблица 1. Динамика клинического уровня АД и ЧСС у больных гипертонической болезнью на фоне лечения кордипином-XЛ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Этапы | САД, мм рт. ст. | ДАД, мм рт. ст | ЧСС, уд/мин |
| Исходно (0) | 165,6±1,8 | 101,4±1,4 | 70,6±1,3 |
| 4 нед лечения (4) | 148,4±3,8\* (0–4) | 90,9±1,6\* (0–4) | 74,3±1,0\* (0–4) |
| 8 нед лечения (8) | 128,4±1,5 \* (0–8) | 78,7±0,9\* (0–8) | 74,2±0,9 |
| Примечание. \*– достоверность различия показателей при р<0,05. |

**Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД на фоне лечения кордипином-XЛ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **До лечения** | **После лечения** | **D%** |
| Систолическое и диастолическое АД (мм рт. ст.), ЧСС уд/мин |
| СрСАД (24 ч) | 157,7±4,3 | 117,9±3,1\*\*\* | -21 |
| СрДАД (24 ч) | 94,2±2,1 | 80,2±1,9\*\* | -11 |
| СрЧСС (24 ч) | 71,3±2,9 | 77,8±2,4 | +9 |
| СрСАД д | 161,3±2,2 | 128,9±3,9\*\* | -19 |
| СрДАД д | 94,3±1,9 | 85,7±2,3\* | -9 |
| СрСАД н | 134,5±3,5 | 112,6±3,8\*\* | -15 |
| СрДАД н | 85,5±2,0 | 76,0±2,7\* | -10 |
| СрЧСС д | 75,6±2,5 | 80,2±3,1 | +5 |
| СрЧСС н | 64,8±2,0 | 69,4±2,7 | +7 |
| СИСАД | 16,8±0,4 | 12,5±0,3\* | -24 |
| СИДАД | 9,9±0,3 | 10,1±0,2 | +2 |
| Скорость утреннего подъема АД (мм рт. ст./ч) |
| САД | 31,6±4,8 | 11,9±2,9\*\*\* | -62 |
| ДАД | 18,3±3,5 | 8,2±1,9\*\* | -51 |
| Примечание \*– достоверность различия показателей при р<0,05; \*\*– при р<0,01; \*\*\*– при р<0,001. |

Приведенные данные свидетельствуют о постепенном и нарастающем гипотензивном эффекте кордипина-XЛ до достижения нормальных значений АД после 8-недельного лечения, что позволяет надеяться на регрессию последствий длительной артериальной гипертензии и отсутствие развития толерантности к препарату при длительном его приеме.

Современные подходы к лечению гипертонической болезни предполагают выбор лекарственного средства, способного обеспечить адекватный контроль АД на протяжении 24 ч [5, 6]. В настоящей работе по данным суточного мониторирования отмечено достоверное снижение средних значений САД и ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна (табл. 2). Так, среднесуточные величины САД уменьшились со 157,7±4,3 до 117,9±3,1 мм рт. ст. (p<0,001), среднесуточные уровни ДАД– с 94,2±2,1 до 80,2±1,9 мм рт. ст. (р<0,01). Отмечено также достоверное снижение средних показателей САД и ДАД в дневное (с 6 до 22 ч) и ночное (с 22 до 6 ч) время, при этом наибольшей динамике подвергся средний уровень дневного САД (уменьшение на 19%). Снижение АД оставалось, таким образом, значимым в течение полных суток, что свидетельствует об эффективности однократного приема кордипина-XЛ у больных мягкой и умеренной гипертонической болезнью. При этом гипотонических эпизодов зарегистрировано не было.

При оценке данных мониторирования АД для уточнения степени риска развития осложнений необходимо анализировать скорость нарастания САД и ДАД в утренние часы. Известно, что при неэффективности контроля АД резкий его подъем в момент пробуждения приводит к повышению напряжения стенки левого желудочка, что запускает каскад патофизиологических реакций, ведущих к развитию гипертрофии левого желудочка [7]. Вероятно, этот эффект играет более значимую роль в развитии гипертрофии, чем увеличение работы сердца на протяжении 24 ч. Кроме того, с подобными циркадианными колебаниями ассоциируется повышение частоты мозгового инсульта, ишемической болезни сердца и связанной с ними смертности [6].

Лечение кордипином-XЛ предупреждало повышение АД в утренние часы, что свидетельствует об эффективности препарата в отношении предотвращения поражения органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых катастроф. Так, скорость утреннего подъема САД уменьшилась более чем в 2,5, а диастолического– более чем в 2 раза.

Среди механизмов возможных неблагоприятных эффектов антагонистов кальция отмечаются активация симпатической нервной системы и повышение аритмогенного потенциала. Другим возможным механизмом может быть непредсказуемое резкое снижение ДАД, которое на фоне полисосудистого поражения, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка или коронарной болезни может приводить к гипоперфузии [6]. Анализ средней частоты сердечных сокращений сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ показал тенденцию к увеличению этого показателя в течение суток (с 69,9±3,7 исходно до 73,±2,9 уд/мин на фоне лечения; р>0,5). По мнению большинства исследователей, диагностически и прогностически наиболее значимым для пациентов с коронарогенными и некоронарогенными поражениями миокарда является показатель SDNN, характеризующий степень энтропии синусового ритма. Снижение значений SDNN может косвенно расцениваться как признак преобладания симпатических влияний на ритм сердца [8–10].

Показатели вариабельности ритма сердца, оцененные в настоящем исследовании по динамике SDNN, свидетельствовали о тенденции к увеличению энтропии ритма сердца (параметр увеличился со 112,4±7,8 до118,9±8,4 ms, соответственно; р>0,5). Приведенные факты, позволяют думать, что кордипин-XЛ существенно не меняет активность вегетативной нервной системы, т.е. не оказывает проаритмического эффекта.

Отрицательной динамики ЭКГ и изменений общих параметров крови и мочи на фоне лечения кордипином-XЛ не зарегистрировано, не выявлено и значимых изменений показателей углеводного и липидного профилей. Таким образом, лечение кордипином-XЛ не изменяло метаболический статус пациентов.

Побочные реакции выявлены у 4 (20%) больных. В течение первых 2–4 дней с момента начала терапии через 1–1,5 ч после утреннего приема препарата отмечалось чувство жара, которое исчезало через 2–2,5 ч. Периферические отеки в течение 8 нед наблюдения были отмечены у 2, ощущения сердцебиения– у 1 и гиперемия лица– у 1 пациента. Эти явления были нерезко выраженными, купировались самостоятельно и не потребовали отмены препарата.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что нифедипин в виде лекарственной формы с пролонгированным контролируемым высвобождением активного вещества (кордипин-XЛ, фирма KRKA) представляет собой высокоэффективный препарат для монотерапии при мягкой и умеренной гипертонической болезни. Терапия кордипином-XЛ не оказывает отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, хорошо переносится больными и не дает существенных побочных реакций.

# 3. Агонист имидазолиновых рецепторов - рациональный выбор в терапии пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией

Обследовано 66 пациентов с артериальной гипертензией I степени (АГ I ст.). На основе данных суточного мониторинга АД (СМАД) больные были разделены на лиц с лабильным (ЛАГ) и стабильным (САГ) гипертензионным синдромом (ГС). В течение 4 недель проводили пероральную монотерапию моксонидином (препарат физиотенз - ФИЗ) в суточной дозе 0,2 мг. Клиническую эффективность препарата оценивали путем изучения влияния ФИЗ на суточный профиль АД, параметры 24-часовой ритмокардиограммы (РКГ), оцениваемые методом спектрального анализа.

Результаты влияния ФИЗ на параметры СМАД, РКГ суммированы следующим образом: независимо от исходной степени стабильности ГС у больных АГ ФИЗ существенно снижал абсолютные цифры систолического и диастолического АД, нагрузку АД как в дневное, так и ночное время. Степень ночного снижения АД отчетливо возрастала, а суточная вариабельность АД заметно снижалась лишь у пациентов с САГ I ст. На фоне терапии ФИЗ заметно уменьшился вклад симпатообусловленных параметров суточной РКГ в каждой из групп больных АГ, но особенно выраженно- у лиц с САГ I ст*.*

Проблема повышенного артериального давления (АД) у лиц молодого возраста привлекает внимание кардиологов экономически развитых стран. Подавляющее большинство случаев эссенциальной АГ у молодых пациентов представлено мягкими формами. Сегодня общепризнанной является концепция раннего начала медикаментозной терапии АГ, особенно при наличии факторов риска заболевания, поражения органов-мишеней и так называемых ассоциированных заболеваний [1, 2]. В настоящее время практический врач располагает достаточным арсеналом гипотензивных препаратов, позволяющих добиться нормализации АД у большинства пациентов с АГ. Применительно к лицам молодого возраста особую значимость приобретает подбор оптимальной монотерапии АГ с учетом особенностей состояния гемодинамики, нейрогуморальной регуляторной системы, характера гипертензионного синдрома (ГС). В последнее десятилетие список гипотензивных препаратов пополнился новым классом соединений - агонистами имидазолиновых рецепторов, механизм действия которых заключается в угнетении симпатической активности и снижении АД за счет воздействия на центральные имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральных отделах продолговатого мозга. Главным представителем данного класса лекарств является моксонидин. Цель настоящего исследования - оценить клиническую эффективность моксонидина (препарат физиотенз фирмы "Solvay Pharma", Германия) при АГ в зависимости от степени стабильности повышения АД в течение суток.

Обследовано 66 мужчин (средний возраст-26,8±2,35 лет), страдающих АГ I степени (АГ I ст.). Диагноз АГ I ст. устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ [2]. Предварительно больным с АГ при соблюдении общегоспитального режима проводили суточный мониторинг АД (СМАД). В дневное время суток (6.15-23.00) регистрацию АД осуществляли каждые 15, а ночью (23.30-6.00)- каждые 30 мин. На основе данных СМАД определяли характер ГС. При отнесении больных в группу со стабильной (САГ, n=28) или лабильной (ЛАГ, n=38) АГ I ст. ориентировались на критерии, предложенные WB.White и соавт. (1989) [3]. ГС считали стойким при условии, если среднесуточный индекс времени (ИВ - процент измерений, превышающих 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью) составлял не менее 50%. При ИВ АД менее 50% ГС расценивали как лабильный.

Физиотенз (ФИЗ) назначали пациентам с АГ в течение 4 нед в суточной дозе 0,2 мг на один прием. Клиническую эффективность оценивали путем изучения влияния ФИЗ на суточный профиль АД, параметры 24-часовой ритмокардиограммы (РКГ), оцениваемые методом спектрального анализа. СМАД и запись РКГ проводили дважды: за 1-2 дня до начала приема препарата и на фоне последнего дня медикаментозной терапии. Циркадный профиль АД у обследованных лиц изучали при помощи системы "Кардиотехника-4000 АД" (фирма "ИНКАРТ", Россия). Наряду со среднесуточными, дневными, ночными величинами систолического и диастолического АД (САД и ДАД, мм рт. ст.), определяли ИВ САД, ИВ ДАД, вариабельность АД (В САД и В ДАД) и суточный индекс (СИ САД и СИ ДАД), оцениваемый по степени ночного снижения АД (СтНС АД).

С целью изучения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) использовали метод спектрального анализа кардиоинтервалов РКГ, регистрируемой наряду с АД в течение суток. Считается твердо установленным, что колебаниям сердечного ритма свойственен периодический волновой характер. Метод спектрального анализа РКГ (САРКГ) весьма информативен в отношении изучения волн структуры ритма сердца, позволяя количественно оценить симпатические и парасимпатические влияния на миокард [4, 5].

В соответствии с преобразованием Фурье, периодика ритма сердца представлена медленными волнами (МВ) I и II порядка и быстрыми волнами Майера. МВ I порядка представляют собой сверхмедленные колебания с периодом 30-80 с, соответствуя особонизкочастотному (VLF, 0,01-0,04 Гц) диапазону спектра ритма и отражая, главным образом, выраженность симпатического тонуса. МВ II порядка, период которых составляет 10-30 с, соответствует низкочастотному диапазону (LF, 0,04-0,15 Гц), характеризуя влияние обоих звеньев ВНС на активность синусового узла. Эфферентная вагусная активность создает основной вклад в высокочастотную (НF, 0,15-0,4 Гц) область спектра сердечного ритма, представленную быстрыми (дыхательными) волнами (БВ) с периодом колебаний 2-10 с. Общая мощность спектральной кривой (Total power, TP) определяется дисперсией (мсВ) интервалов R-R. Мощность LF- и HF-диапазонов измеряли как в абсолютных величинах (мс2), так и в нормализованных единицах (L.Fnorm, H.Fnorm; %), представляющих собой соотношение абсолютной мощности каждой спектральной компоненты к общей мощности за вычетом МВ II-составляющей ритма [6]: LFnorm=LF/(TP-VLF) .100%; HFnorm=HF/(TP-VLF) .100%. Кроме того, использовали комбинированный параметр VLF/HF (усл. ед.), количественно отражающий соотношение симпатических и парасимпатических воздействий на активность синусового узла. Оценку спектральной плотности РКГ и расчет перечисленных показателей осуществляли с помощью специально разработанных компьютерных программ на базе медицинской диагностической системы "Валента" (Россия, 1995). Числовые результаты обрабатывали на персональной ЭВМ методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Терапия ФИЗ характеризовалась хорошей переносимостью и отсутствием каких-либо побочных эффектов у каждого из включенных в исследование пациентов.

Характер изменений показателей СМАД у обследованных лиц на фоне приема ФИЗ отражен в табл. 1. Как следует из табл. 1, ФИЗ достоверно снижал среднесуточные и дневные величины АД у пациентов в каждой изучаемой группе (среднесуточное САД: ЛАГ I ст.- на 16%, p<0,01; САГ I ст.- на 13%, p<0,05; среднесуточное ДАД: ЛАГ I ст.- на 17%, САГ I ст.- на 19%, p<0,05; дневное САД: ЛАГ I ст.- на 14%, САГ I ст.- на 13%, p<0,05; дневное ДАД: ЛАГ I ст.- на 15%, САГ I ст.- на 19%, p<0,05). Ночные величины САД за время приема препарата также значительно уменьшились при ЛАГ и САГ (ЛАГ I ст.- на 11%, САГ I ст.- на 12%, p<0,05). Ночные величины ДАД достоверно снижались лишь при САГ I ст. (на 14%, p<0,05), при этом, у пациентов с ЛАГ I ст. этот показатель уменьшился незначительно (p>0,05). Существенные изменения среднесуточных и дневных величин ИВ АД наблюдались в период терапии ФИЗ у обследованных лиц каждой группы (среднесуточный ИВ САД: ЛАГ I ст.- на 30%, p<0,01; САГ I ст.- на 29%, p<0,05; среднесуточный ИВ ДАД: ЛАГ I ст.- на 37%, САГ I ст.- на 30%, p<0,05; дневной ИВ САД: ЛАГ I ст.- на 22%, p<0,05; САГ I ст.- на 42%, p<0,001; дневной ИВ ДАД: ЛАГ I ст.- на 26%, p<0,05; САГ I ст.- на 33%, p<0,01). Ночные значения ИВ САД при ЛАГ существенно не изменялись. Ночной ИВ САД у больных с САГ I ст. на фоне терапии ФИЗ отчетливо снизился (на 30%, p<0,01). Ночной ИВ ДАД при ЛАГ I ст. под воздействием ФИЗ значимо не изменился, а у пациентов с САГ I ст. снизился на 23% (p<0,05). Динамика вариабельности АД, отмеченная на фоне терапии моксонидином, в определенной мере оказалась связанной со степенью стабильности ГС. Так, среднесуточная, дневная, ночная величины В САД.

**Таблица 1. Динамика показателей СМАД у больных с АГ на фоне терапии физиотензом (моксонидином) (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Группы больных |
| ЛАГ I ст. | САГ I ст.  |
| до | после | до | после |
| *Среднесуточные* |
| САД, мм рт. ст. | 140±5,81 | 117±5,41\*\* | 148±6,60 | 130±4,32\* |
| ДАД, мм рт. ст. | 84±4,30 | 70±3,97\* | 85±5,76 | 69±4,98\* |
| ИВ САД, % | 43,9±3,10 | 31,0±2,81\*\* | 66,3±6,61 | 47,4±4,44\* |
| ИВ ДАД, % | 23,8±3,42 | 14,7±1,31\* | 54,1±5,54 | 37,7±3,13\* |
| В САД, мм рт. ст. | 17,3±1,39 | 14,9±1,34 | 21,6±1,99 | 14,6±1,37\* |
| В ДАД, мм рт. ст. | 14,5±1,07 | 12,6±1,24 | 18,7±1,75 | 11,8±1,18\*\* |
| СИ САД | 13,4±1,24 | 16,4±1,61 | 12,6±1,23 | 17,6±1,44\* |
| СИ ДАД | 13,1±1,11 | 15,1±1,34 | 13,0±1,23 | 17,5±1,53\* |
| *Дневные* |
| САД, мм рт. ст. | 144±5,90 | 125±4,70\* | 150±5,83 | 131±4,62\* |
| ДАД, мм рт. ст. | 85±4,14 | 72±3,26\* | 92±5,46 | 75±3,63\* |
| ИВ САД, % | 43,1±2,47 | 33,7±2,12\* | 70,3±6,99 | 40,9±4,01\*\* |
| ИВ ДАД, % | 31,3±2,31 | 23,0±2,33\* | 57,5±5,62 | 38,7±3,24\*\* |
| В САД, мм рт. ст. | 17,2±1,56 | 15,9±1,75 | 26,0±2,31 | 19,1±1,43\* |
| В ДАД, мм рт. ст. | 12,7±1,34 | 15,9±1,75 | 20,7±2,01 | 13,7±1,16\*\* |
| *Ночные* |
| САД, мм рт. ст. | 115±5,61 | 102±4,36\* | 141±5,51 | 124±3,61\* |
| ДАД, мм рт. ст. | 71±3,13 | 66±3,36 | 84±3,61 | 73±3,32\* |
| ИВ САД, % | 38,6±3,39 | 34,0±3,12 | 64,29±6,88 | 35,0±3,44\*\* |
| ИВ ДАД, % | 34,4±3,12 | 30,1±3,1 | 50,5±3,58 | 39,1±3,13\* |
| В САД, мм рт. ст. | 13,1±1,48 | 11,1±1,12 | 21,3±2,3 | 14,2±1,57\* |
| В ДАД, мм рт. ст. | 12,5±1,25 | 9,43±1,10 | 17,7±1,63 | 11,8±1,33\*\* |
| ЧСС среднесут., в 1 мин | 70,4±3,12 | 69,0±3,26 | 74,3±3,3 | 68,0±3,13 |

 |

Примечание. Различия между показателями СМАД у больных с АГ до и после медикаментозной терапии статистически значимы (\*p<0,05; \*\*p<0,01).

В ДАД у пациентов с ЛАГ существенных изменений не претерпели, в то время как у пациентов с САГ они заметно уменьшились (среднесуточная В САД- на 32%, p<0,05; среднесуточная В ДАД - на 37%, p<0,01; дневная В САД - на 26%, p<0,05; дневная В ДАД- на 34%, p<0,01; ночная В САД - на 33%, p<0,01; ночная В ДАД - на 33%, p<0,01). СтНС АД, оцениваемая по суточному индексу АД, на фоне приема ФИЗ претерпела определенные изменения. У пациентов с ЛАГ I ст. существенных сдвигов СИ САД и СИ ДАД не наблюдалось (p>0,05). У больных САГ I ст. СИ САД и СИ ДАД увеличились достоверно (на 60 и 35%, соответственно, p<0,05). Существенных изменений ЧСС на фоне терапии ФИЗ ни в одной из групп не выявлено (p>0,05).

Изменения показателей суточной вариабельности сердечного ритма при АГ на фоне приема ФИЗ отражены в табл. 2. Прием ФИЗ пациентами с ЛАГ и СМАГ в течение 4 нед не приводил к выраженным изменениям таких параметров суточной РКГ, как общая мощность спектра (TP), величина БВ спектра, выраженная в абсолютных и нормализованных единицах, а также комбинированный показатель VLF/HF (p>0,05). Существенное снижение величин МВ I и II порядка суточной РКГ, обусловленное назначением ФИЗ, наблюдалось в каждой группе (ЛАГ I ст.: VLF- на 26%, LF- на 22%, LFnorm- на 18%, p<0,05; САГ I ст.: VLF- на 28%, LF- на 22%, LFnorm- на 17%, p<0,05).

**Таблица 2. Динамика показателей суточной РКГ у больных с АГ на фоне приема физиотенза (моксонидина) (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| Показатель | Группы больных |
| ЛАГ I ст. | САГ I ст.  |
| до | после | до | после |
| VLF (МВ I), мс2 | 2364±227 | 1749±134\* | 2612±252 | 1862±162\*\* |
| LF (МВ II), мс2 | 664±55,3 | 517±33,2\* | 631±66,3 | 468±38,2\*\* |
| HF (БВ), мс2 | 357±22,7 | 364±19,3 | 493±47,6 | 387±23,5 |
| TP, мс2 | 3094±308 | 2667±265 | 3720±341 | 2849±261 |
| LFnorm, % | 56,4±2,74 | 46,7±2,84\* | 79,6±4,86 | 66,1±4,43\* |
| HFnorm, % | 42,5±4,65 | 50,9±4,31 | 21,2±2,06 | 28,3±2,70 |
| VLF/HF, усл. ед. | 6,82±0,44 | 4,96±0,21 | 5,31±0,19 | 4,78±0,118 |

 |

Примечание. Различия между показателями суточной РКГ до и на фоне медикаментозной терапии статистически значимы (\*p<0,05; \*\*p<0,01).

Полученные в данной работе сведения о влиянии ФИЗ на показатели суточного профиля АД в целом соответствуют результатам ряда клинических исследований, в которых была продемонстрирована достаточная гипотензивная эффективность моксонидина при АГ. По данным различных авторов [7-10], отличный или хороший гипотензивный эффект (достоверное снижение среднесуточных величин САД и ДАД) установлен у 60-80% больных с АГ при длительной монотерапии этим препаратом. Наряду с изменениями абсолютных цифр АД, в настоящем исследовании было установлено существенное ослабление среднесуточной и дневной нагрузки давлением, ассоциируемой с понятием "индекс времени", у больных с АГ I ст. независимо от исходной степени стабильности повышения АД. Наряду с выраженным в большей или в меньшей степени гипотензивным действием определенным достоинством данной группы лекарств (что также было подтверждено в нашем исследовании) является способность значимо не изменять суточную кривую цифр АД, соответствующую 24-часовому биологическому ритму [11]. Заслуживает внимания определенная селективность влияния ФИЗ на динамику ночных показателей АД у пациентов с лабильным и стабильным ГС. Так, уменьшение абсолютных ночных цифр АД, ИВ и СтНС АД было выявлено лишь у пациентов с САГ. Эти данные можно соотнести с данными других авторов [12], сообщающих о недостаточном снижении САД и ДАД в ночное время суток у части пациентов с АГ. Несмотря на имеющиеся в литературе сообщения о положительном влиянии моксонидина на суточную изменчивость цифр [6], все же важно подчеркнуть установленный факт обусловленного приемом ФИЗ уменьшения вариабельности АД у обследованных лиц с АГ и, особенно, у пациентов со стабильным ГС. Таким образом, назначение ФИЗ молодым пациентам с АГ вообще и с САГ I ст., в частности, оказывало модулирующее воздействие на показатели СМАД, с которыми ассоциируется раннее поражение органов-мишеней и неблагоприятный прогноз течения заболевания.

В наших предыдущих работах [1, 13], в которых также использовался принцип предварительного подразделения больных АГ в зависимости от степени стабильности повышения АД в течение суток, именно у лиц со стабильным ГС выявлены важные особенности внутрисердечной, системной гемодинамики и нейрогуморальной регуляции кровообращения, позволяющие рассматривать данную категорию пациентов с АГ как наиболее неблагополучную с точки зрения раннего поражения органов-мишеней и неблагоприятного прогноза дальнейшего течения заболевания.

Оценка суточной холтеровской записи позволяет проводить анализ вариабельности сердечного ритма в условиях естественной активности человека. Несмотря на то что функциональная активность ВНС при АГ является весьма частым объектом исследования методом спектрального анализа РКГ, данные о влиянии различных гипотензивных препаратов на показатели РКГ носят разрозненный и противоречивый характер. Применительно к агонистам имидазолиновых рецепторов сообщается об оптимальном корригирующем влиянии моксонидина (физиотенза) на повышенный тонус симпатического звена ВНС у больных АГ. На этих данных основана приоритетная роль данного класса лекарств в терапии повышенного АД у пациентов с так называемым метаболическим синдромом [14, 15]. Выявленное в настоящей работе благоприятное, а именно, ингибирующее, влияние ФИЗ на симпатообусловленные составляющие волновой структуры РКГ у пациентов как с ЛАГ I ст., так и САГ I ст. служит логичным продолжением вытекающих из комплексного исследования сведениий [13] о повышенной симпатико-адреналовой реактивности, провоцируемой различными нагрузочными тестами, у испытуемых каждой из изучавшихся групп.

Результаты влияния ФИЗ на параметры СМАД, РКГ можно суммировать следующим образом: независимо от исходной степени стабильности ГС у больных АГ ФИЗ существенно снижал абсолютные цифры САД, ДАД, суточную нагрузку давлением. СтНС АД отчетливо возрастала, а ночная нагрузка давлением и циркадная вариабельность АД заметно уменьшались лишь у пациентов с САГ. На фоне терапии ФИЗ значительно уменьшается вклад симпатообусловленных параметров суточной РКГ у больных с АГ как с лабильным, так и стабильным ГС.

**Выводы**

1. Монотерапия моксонидином (физиотензом) больных молодого возраста, страдающих артериальной гипертензией, способствует нормализации абсолютных цифр АД, а у пациентов со стабильным гипертензионным синдромом существенно снижает суточную вариабельность АД и увеличивает степень его ночного снижения.
2. На фоне приема физиотенза у пациентов с артериальной гипертензией молодого возраста как с лабильным, так и стабильным гипертензионным синдромом наблюдается снижение степени ритмокардиографических признаков симпатикотонии.

# 4. Современные лекарственные средства в лечении артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия (АГ) — патологическое состояние, при котором повышение АД обусловлено не естественными потребностями организма в тех или иных физиологических ситуациях, а разбалансировкой системы регуляции АД в целом. Целевые уровни АД: в общей популяции больных АГ < 140/90 мм рт.ст., в группе больных АГ и сахарным диабетом с протеинурией < 1г/сут — < 130/85 мм рт.ст., в группе больных АГ и сахарным диабетом с протеинурией > 1г/сут — < 120/75 мм рт.ст., в группе больных АГ и хронической печеночной недостаточностью (ХПН) < 120/75 мм рт.ст. Чем выше абсолютный риск, тем большее значение имеет достижение целевого уровня АД.

**Какими средствами мы можем снизить АД?** Существуют 4 основные группы специфических антигипертензивных препаратов. **1-я группа** — антиадренергические средства. К ним относятся ганглиоблокаторы (бензогексоний), постганглионарные адреноблокаторы (резерпин, гуанитидин), α-адреноблокаторы (фентоламин, тропафен, пироксан, празозин, доксазозин), α- и β-адреноблокаторы (лабеталол, албетол, проксодолол), центральные симпатолитики (клонидин, метилдофа, эстулик). **2-я группа** — вазодилататоры — представлена двумя подгруппами: артериальные (апрессин, гидралазин, диазоксид, коринфар) и смешанные (нитропруссид натрия, празозин, каптоприл, рамиприл и другие ингибиторы АПФ). **3-я группа** — диуретики: тиазидные диуретики (гипотиазид), диуретики петли Генле (фуросемид, лазикс), калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид, азоламин). **4-я группа** — агонисты имидазолиновых рецепторов (физиотенз, альбарел).

**Каковы стратегия и тактика применения антигипертензивных лекарственных средств для лечения АГ?** Существует ступенчатая методика терапии. Она включает в себя 5 ступеней. 1-я ступень: ограничение употребления натрия и алкоголя, контроль массы тела. 2-я ступень: диуретики, или β-блокаторы, или антагонисты кальция, или ингибиторы АПФ. 3-я ступень: добавить второй препарат другого класса, повысить дозу первого препарата или заменить другим препаратом. 4-я ступень: добавить третий препарат другого класса или заменить второй препарат. 5-я ступень: дальнейшее обследование или добавление третьего или четвертого препарата. В настоящее время ступенчатая методика заменена термином **«алгоритм выбора лекарственных средств»**. Фактически он повторяет ступенчатую методику, но более конкретен.

Рассмотрим различные группы лекарственных средств. В настоящее время препаратами первого выбора являются диуретики и β-адреноблокаторы.

**Диуретики.** При применении широко распространенных диуретических препаратов **гидрохлортиазида** (ГХТ) необходимо помнить о их дозозависимом эффекте. У больных АГ, как правило, применяют ГХТ в дозе 25—50 мг.

В последние годы появились диуретики с другим механизмом действия — не салуретики: **индапамид** и **ксипамид**. Индапамид (арифон — 2,5 мг; арифон-ретард — 1,5 мг) — сульфонамидный диуретический препарат, имеющий в структуре индольное кольцо. Антигипертензивное действие его обусловлено: почечным салуретическим эффектом; вазодилатирующим эффектом за счет прямого влияния на сосудистую стенку, где происходит регуляция входа кальция в гладкомышечные клетки и за счет усиления синтеза ПГЕ2 (секретируемого почками) и простациклина (секретируемого клетками эндотелия сосудов).

Ксипамид (аквафор) — оказывает диуретическое действие благодаря усилению кровоснабжения почек за счет вазодилатирующего эффекта. Влияет как на систолическое, так и на диастолическое АД , эффективен при однократном приеме в течение суток.

**β-адреноблокаторы** — вторая широко распространенная группа препаратов. В каких случаях при гипертонической болезни показаны β-адреноблокаторы? Это пациенты с гиперкатехоламинемией, гиперсимпатикотонией, тахикардией, большим минутным объемом сердца, большим сердечным выбросом, нормальным или пониженным тонусом резистивных сосудов, нормальным или корригированным липидным спектром. Если посмотреть на эффективность наиболее часто используемых β-адреноблокаторов, то наиболее эффективными являются препараты **бетаксолола**. Наименее эффективен атенолол, хотя он используется в России чаще других, что требует изменения взгляда врачей на выбор препарата.

При выборе β-адреноблокаторов надо учитывать следующее: гидрофильный или липофильный препарат, состояние почек и печени, продолжительность действия, фармакокинетические и фармакодинамические, агонистические и мембраностабилизирующие свойства, селективность.

Выбор β-адреноблокаторов гидрофильной или липофильной группы зависит от скорости клубочковой фильтрации. Так, при скорости клубочковой фильтрации 80—120 мл/мин возможно назначение гидро- и липофильных β-адреноблокаторов в любой терапевтической дозе (атенолол 100 мг 2 раза в сутки). При скорости клубочковой фильтрации 15—35 мл/мин доза гидрофильных β-адреноблокаторов уменьшается до 1/2—1/3 от среднетерапевтической (атенолол 50 мг/ сут). При снижении скорости клубочковой фильтрации до 15 мл/мин доза гидрофильных β-адреноблокаторов снижается до минимальной или их назначают через день (атенолол 50 мг через день) или используют липофильные β-адреноблокаторы. При печеночной недостаточности преимущество имеют гидрофильные β-адреноблокаторы, доза липофильных — в 1,5—2 раза меньше среднетерапевтической.

Пролонгированные кардиоселективные β-адреноблокаторы хорошо совместимы с другими лекарственными средствами: с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, оральными гипогликемическими средствами, α-адреноблокаторами, сердечными гликозидами, ингибиторами АПФ, блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов, антикоагулянтами, симпатолитиками, диуретиками, оральными гиполипидемическими средствами.

Следует выделить новое поколение β-адреноблокаторов: **небиволол (небилет)**. Он обеспечивает высокоселективную β-адреноблокаду в сочетании с модулированием эндотелиальной дисфункции. Назначается по 5—10 мг раз в сутки. Небиволол — это рацемическая смесь двух изомеров: D-изомера и L-изомера. D-изомер — b1-адреноблокатор, урежает ЧСС, снижает ударный объем, повышает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). L-изомер — модулятор NO-синтеза, эндотелийзависимой венодилатации и артериолодилатации, снижает ОПСС, улучшает диастолическую функцию сердца, повышает фракцию выброса (L.Stoleru,1993). Небилет — оптимальный препарат для лечения больных АГ в стационаре и поликлинике: он плавно в течение суток снижает АД, нормализует ЧСС без ночного урежения, расширяет артериальные сосуды и снижает ОПСС, улучшает мозговой и тканевой кровоток, не ухудшает липидный профиль, оказывает дозозависимое действие, может быть препаратом выбора у больных АГ в сочетании с ИБС, нарушениями углеводного и липидного обмена.

**Антагонисты кальция.** Основной механизм их действия — снижение сосудистого тонуса за счет влияния на a1- и a2-адренергические пути, ангиотензин II, кальциевые каналы.

**Классификация антагонистов кальция по химической структуре:**

I. Производные фенилалкиламина: верапамил, фендилин, пергексилин.

II. Производные дигидропиридина: нифедипин, нитрендипин, нормодипин, никардипин, нисолдипин, нимодипин, фелодипин, исрадипин, амлодипин.

III. Производные бензотиазепина: дилтиазем, кардил.

IV. Производные пиперазина: лидофлазин.

К недостаткам антагонистов кальция короткого действия относятся: малая продолжительность действия, низкая биодоступность при приеме внутрь, низкая тканевая селективность, высокая частота побочных эффектов, большие колебания концентрации максимум/минимум в междозовом интервале.

В настоящее время короткодействующая форма **нифедипина** может использоваться для купирования гипертонических кризов; для купирования приступов стенокардии, в генезе которых существенна роль спазма коронарных артерий; при АГ в дозах не более 40 мг/сут, если нет других способов эффективного контроля АД, желательно в комбинации с β-адреноблокаторами. Однако предпочтение отдается пролонгированным формам антагонистов кальция.

Очень важна переносимость антагонистов кальция. Наименьшее количество побочных эффектов у препаратов амлодипина: отеки и головная боль, обусловленные вазодилатирующим эффектом. Остальные антагонисты кальция имеют и другие побочные эффекты.

Следует указать на новые препараты антагонистов кальция из группы нормодипина. **Нормодипин** не только снижает АД, но и обладает антиишемическим эффектом.

Кроме того, антагонистам кальция отдают предпочтение при нарушениях липидного обмена, поскольку в отличие от β-адреноблокаторов и диуретиков они не влияют на углеводный и липидный спектры плазмы, не увеличивают уровень альдостерона, уменьшают содержание мочевой кислоты.

При выборе антагонистов кальция нужно учитывать фармакоэкономические аспекты.

**Ингибиторы АПФ**. Эти препараты считаются наиболее эффективными.

Классификация ингибиторов АПФ по химическому строению: содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, пивалоприл, зофеноприл); содержащие карбоксильную группу (эналаприл, лизиноприл, цилазаприл, рамиприл, периндоприл, беназеприл); фосфорсодержащие (фозиноприл).

Ингибиторы АПФ не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмен, не вызывают гипокалиемию, бронхоспазм, тахикардию, хорошо комбинируются с диуретиками, β-адреноблокаторами, антагонистами кальция. Благоприятно влияют на органы-мишени: почки (замедление прогрессирования нефроангиосклероза), сердце (обратное развитие гипертрофии ЛЖ), мозг (снижение секреции вазопрессина, стимуляции симпатико-адреналовой системы), сосуды (уменьшение гипертрофии сосудов).

Фармакоэкономические аспекты лечения ингибиторами АПФ также немаловажны.

Коэффициент стоимость/эффективность при 8-недельной терапии **ренитеком** и **диротоном** составил соответственно 13,4 и 9,5.

Показатель «стоимость/эффективность» при терапии больных АГ **каптоприлом (капотен)**, **эналаприлом (эндит)** и **периндоприлом (престариум)** составил соответственно 10,9; 9,3 и 9,9.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II)**. Классификация АРА II по химической структуре: бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан, тозасартан), небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан), небифениловые производные тетразола (телнисартан), негетероциклические соединения (валсартан).

АРА II положительно влияют на систолическое и диастолическое АД.

В последние годы появились новые группы лекарственных средств. К ним относят агонисты имидазолиновых рецепторов и α-адреноблокаторы.

**Агонисты имидазолиновых рецепторов**. К этой группе препаратов относятся производные моксонидина: **физиотенз, цинт** и производные рилменидина: **альбарел**.

Механизмы действия агонистов имидазолиновых рецепторов у больных АГ: артериальная вазодилатация со снижением постнагрузки и АД; уменьшение выделения адреналина из мозгового вещества надпочечников; уменьшение высвобождения норадреналина из окончаний симпатических нервов; натрийуретическое действие; уменьшение выделения ренина; положительное влияние на углеводный обмен; умеренное уменьшение ЧСС; снижение агрегации тромбоцитов; положительное влияние на липидный обмен.

Существует алгоритм выбора агонистов имидазолиновых рецепторов у больных АГ. Абсолютные показания — метаболический синдром; ожирение; нарушение толерантности к глюкозе, относительные — сахарный диабет; микроальбуминурия. Относительные противопоказания — AV-блокада 2—3 степени; тяжелая сердечная недостаточность.

**α-адреноблокаторы**. Алгоритм выбора α-адреноблокаторов для лечения АГ: абсолютное показание — гипертрофия предстательной железы, относительные — нарушение толерантности к глюкозе; дислипидемия. К относительным противопоказаниям относят ортостатическую гипотензию.

Итак, оценка антигипертензивной терапии должна проводиться по разработанным критериям эффективности. Краткосрочные критерии (1—6 мес после начала лечения): снижение САД и/или ДАД на 10% и более или достижение целевого АД; отсутствие гипертонических кризов; сохранение или улучшение качества жизни; влияние на изменяемые факторы риска. Среднесрочные критерии (более 6 мес после начала лечения): достижение целевых значений АД; отсутствие поражения органов-мишеней или обратная динамика имевшихся осложнений; устранение изменяемых факторов риска. Долгосрочные критерии: стабильное поддержание АД; отсутствие прогрессирования поражения органов-мишеней; компенсация имеющихся сердечно-сосудистых осложнений.

# Список литературы

1. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999; 62 (2): 54-60.
2. Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В. и др. Кардиология. 1999; 39 (1): 14-8.
3. Тхостова Э.Б., Прошин А.Ю., Белоусов Ю.Б. Клиническая фармаколология и терапия. 1998; 70 (1): 36-8.
4. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Шакирова А.Н. и др. Клиническая медицина. 2000; 78 (4): 62-6.
5. Шустов С.Б., Барсуков А.В., Богатова Г.П., Конев А.В. Артериальная гипертензия. 2000; 6 (1): 65-70.
6. Научный симпозиум "Метаболический синдром. Новые подходы к лечению". Кардиология. 2000; 40 (1): 77-80.
7. Соколова Л.А., Русанов О.А., Винник Т.А. и др. Артериальная гипертензия. 2000; 6 (1): 58-61.