

С.Н. ТЕРЕЩЕНКО,
Н.А. ДЖАИАНИ
МГМСУ

Гидрохлортиазид в лечении гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом

Последние десятилетия характеризуются значительным ростом во всем мире случаев метаболического синдрома (МС), представляющего собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия (1). Ожирение, артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена, как основные проявления МС, рассматриваются как лидирующая причина более быстрого развития атеросклеротического процесса и формирования высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и катастроф (2). Клиническое значение МС обусловлено многократным возрастанием атеросклеротических факторов риска у одного и того же индивидуума (3).

Четкое понимание этиологии и патогенеза МС до сих пор отсутствует. Однако выделен ряд факторов, играющих важную роль в развитии и клинической манифестации синдрома. Генетическая основа МС в настоящее время не вызывает сомнений, причем МС характеризуется генетическим влиянием, независимым от генетической основы отдельных компонентов синдрома. Таким образом, метаболический синдром представляется как сложное клиническое проявление нарушенной регуляции экспрессии генов, кото-

рое зависит от особенностей взаимодействия генетических поломок между собой у каждого индивидуума и влияния средовых факторов.

Среди внешних факторов особое значение придается формированию малоподвижного образа жизни людей, вызванному ростом экономического развития, процессами урбанизации, развитием новых технологий. Избыточное питание с высоким уровнем потребления насыщенных жиров и легкоусваиваемых углеводов, снижение физической активности способствуют формированию абдоминального типа ожирения и прогрессированию инсулинорезистентности (4).

В настоящий момент к основным признакам МС относятся (5) ожирение, инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, атерогенная дислипидемия, нарушения углеводного обмена, нарушение уровня гликемии натощак, нарушение толерантности глюкозы, СД типа 2, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция.

Помимо указанных нарушений, МС характеризуется снижением уровня дегидроэпиандростерона и тестостерона крови у мужчин, формированием синдрома поликистозных яичников у женщин, наличием лептинрезистентности/гиперлептинемии, гиперурикемии, микроальбуминурии, гиперфибриногенемии и повышением уровня активатора плазминогена-1, снижением тканевого активатора плазминогена, повышением концентрации С-реактивного протеина в крови.

Для установления диагноза МС

в настоящее время используются критерии, рекомендованные ВОЗ (1999) и NCEP-АТР-III (2002) в рамках Национальной образовательной программы по холестерину (США) (6). Критерии АТР-III включают наличие 3 или более следующих факторов риска:

- абдоминальное ожирение – ОТ > 102 см (для мужчин) и > 88 см (для женщин);
- ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л);
- ХС-ЛПВП < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) (для мужчин) и < 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) (для женщин);
- АД > 130/85 мм рт. ст.;
- гликемия натощак выше 110 мг/дл (6,1 ммоль/л).

Признак, который рассматривается как основной или являющийся причиной развития МС, – инсулинорезистентность, сопровождаемая гиперинсулинемией (7). Гиперинсулинемия, с одной стороны, является компенсаторной, т. е. необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки; с другой – патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию СД типа 2, ИБС и других проявлений атеросклероза. ИР была определена как снижение реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации. Результаты проспективных исследований показали, что ИР и гиперинсулинемия предшествуют развитию СД типа 2.

Самые ранние стадии развития СД типа 2 включают все компо-

ненты МС: абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, что обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению, а именно одновременной коррекции всех проявлений синдрома (8). Среди компонентов МС артериальная гипертензия (АГ) наиболее независима от проявлений синдрома (9). Однако у 90% пациентов с АГ диагностируется по крайней мере один из других компонентов МС.

В развитии АГ при синдроме инсулинорезистентности ведущее значение имеет комплексное влияние гиперинсулинемии и сопутствующих метаболических нарушений. К эффектам хронической гиперинсулинемии, способствующих повышению артериального давления (3), относятся:

- нарушение Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -зависимой АТФ-азы, приводящее к повышению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;

- увеличение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, что способствует задержке жидкости и развитию гиперволемии, а также повышению содержания Na^+ и Ca^{2+} в стенках сосудов;

- пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, сужение артериол и увеличение периферического сопротивления;

- стимуляция активности симпатической нервной системы и увеличение сосудистого тонуса;

- повышение активности ренин-ангиотензиновой системы.

Назначая гипотензивную терапию больным с МС, имеющим артериальную гипертензию, необходимо учитывать влияние гипотензивных препаратов на показатели липидного и углеводного обменов. Очевидно, что некоторые антигипертензивные препараты могут повышать риск возникновения новых случаев СД через несколько лет применения. Учитывая тот факт, что, согласно современным представлениям, лечение АГ предполагает ежедневный пожизненный прием антигипертензивных средств, вопрос об

их влиянии на углеводный обмен и риск развития новых случаев СД приобретает особую остроту. Особенности лечения АГ при МС включают (10):

- акцент на немедикаментозные мероприятия (диета, дозированная физическая нагрузка);

- выбор антигипертензивных препаратов с учетом метаболических эффектов;

- отказ от препаратов, понижающих чувствительность к инсулину;

- коррекцию ассоциированных метаболических нарушений;

- снижение АД в ночное время;

- предупреждение ГЛЖ и микроальбуминурии.

Гипотензивными препаратами выбора у больных МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), поскольку в ряде крупных многоцентровых исследований было достаточно убедительно доказано их метаболически нейтральное действие на углеводный и липидный обмен и преимущество перед β -блокаторами, антагонистами кальция и диуретиками. Действие ИАПФ связано с блокадой АПФ, при этом снижается в крови концентрация ангиотензина II – мощного вазоконстриктора – и повышается содержание брадикинина и почечных простагландинов, оказывающих вазодилатирующее действие, в результате чего уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов (11). При изучении влияния ИАПФ на функцию эндотелия был обнаружен еще один возможный механизм их ангиопротективного действия. Известно, что ангиотензин II подавляет эндотелиальную секрецию оксида азота и стимулирует секрецию эндотелина I. ИАПФ, блокируя синтез ангиотензина II, восстанавливают баланс эндотелиальных вазоактивных факторов, способствуя нормализации тонуса сосудов.

Высокую метаболическую нейтральность и минимальный риск возникновения новых случаев СД демонстрируют блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В отли-

чие от ИАПФ данные препараты не препятствуют образованию и циркуляции ангиотензина II, но специфически ингибируют связывание пептида с AT_1 -рецепторами. По химической структуре препараты делятся на четыре основные группы:

- 1) бифениловые производные тетразола – лозартан, ирбесартан, кандесартан и др.;

- 2) небифениловые производные тетразола – тельмисартан и др.;

- 3) небифениловые нететразоловые соединения – эпросартан и др.;

- 4) негетероциклические соединения – вальсартан, фонсартан и др. (12).

Длительная терапия Гизааром вызывает достоверный и равномерный антигипертензивный эффект, позволяет принимать препарат однократно в сутки. Нормализация клинического САД и ДАД регистрируется в 75 и 65% случаев соответственно. Гизаар, как сочетание БРА и гидрохлортиазида, является метаболически нейтральной фиксированной комбинацией, характеризуется хорошей переносимостью и должен широко применяться у гипертоников, страдающих МС.

БРА различаются в зависимости от характера взаимодействия с рецепторами, существуют конкурентные (лозартан, эпросартан) и неконкурентные (вальсартан, ирбесартан, кандесартан) антагонисты ангиотензиновых рецепторов. Различают прямой и косвенные механизмы действия блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Прямой механизм проявляется ослаблением эффектов ангиотензина II за счет блокады AT_1 -рецепторов: происходит уменьшение артериальной вазоконстрикции, снижение гидравлического давления в почечных клубочках. Уменьшается секреция альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, обладающих сосудосуживающим и антинатрийуретическим действием. ➡

При длительном применении препаратов ослабевают пролиферативные эффекты ангиотензина II, альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1, норадреналина в отношении кардиомиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, мезангиальных клеток. Косвенные механизмы фармакологических эффектов БРА связаны с реактивной гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы в условиях блокады AT_1 -рецепторов, которая ведет к повышенному образованию ангиотензина II. При блокаде AT_1 -рецепторов эти пептиды вызывают дополнительную стимуляцию AT_2 -, AT_3 -, AT_4 - и ATx -рецепторов, способствуя таким образом артериальной вазодилатации, натрийурезу, антипролиферативному действию (в т. ч. торможению гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов), регенерации тканей нейронов. Стимуляция AT_2 -рецепторов в почечных клубочках приводит к увеличению эффективного почечного плазмотока. БРА проникают через гемато-энцефалический барьер и тормозят активность пресинаптических рецепторов симпатических нейронов, регулирующих высвобождение норадреналина в синаптическую щель, по механизму положительной обратной связи. В условиях блокады AT_1 -рецепторов уменьшается высвобождения норадреналина и стимуляция постсинаптических α_1 -адренорецепторов на мембранах нейронов и ГМК сосудистой стенки, что способствует

центральному и периферическому симпатолитическим эффектам препаратов. БРА стимулируют AT_2 -рецепторы, опосредующие дилатацию афферентных артериол и торможение пролиферации гладкомышечных клеток, мезангиальных клеток и фибробластов (13).

Выявлено значение блокаторов AT_1 -рецепторов для замедления прогрессирования и предотвращения диабетической нефропатии у больных АГ и СД типа 2 (14). Происходит снижение микроальбуминурии и нормализация экскреции белка. Влияние на микроальбуминурию у больных СД типа 2, АГ и дыхательной недостаточностью блокаторов AT_1 -рецепторов сравнимо по эффективности с таковым ингибиторов АПФ, однако отмечена лучшая переносимость БРА из-за отсутствия у них такого побочного эффекта, как кашель. БРА вызывают обратное развитие ГЛЖ у больных АГ (15, 16, 17). Это действие у них более выражено, чем у атенолола, и сравнимо с эффективностью ингибиторов АПФ. Обратное развитие ГЛЖ при лечении блокаторами AT_1 -рецепторов обусловлено прямым антипролиферативным действием на кардиомиоциты и фибробласты, а также снижением системного АД. Препараты данной группы также способствуют новообразованию капилляров. Вазопротективное действие этих препаратов связано с блокадой AT_1 -рецепторов и стимуляцией AT_2 - и ATx -рецепторов, сопровождающейся активацией B_2 -брадикининовых рецепторов

и повышенным образованием оксида азота и простагландинов. Под влиянием препаратов данной группы происходит ослабление имеющейся у больных АГ, СД и атеросклерозом дисфункции эндотелия, что проявляется уменьшением вазоконстрикции и увеличением вазодилатации.

Блокаторы AT_1 -рецепторов ослабляют атерогенные эффекты, опосредованные этими рецепторами. Стимулируя AT_2 - и ATx -рецепторы, они вызывают активацию кининогена, образование оксида азота и простагландина, обладающих антиатерогенным действием (13).

Особое место среди БРА занимает лозартан, синтезированный в 1988 г. Результаты объединенного метаанализа данных 51 опубликованного, рандомизированного (со случайной выборкой), контролируемого испытания свидетельствуют, что лозартан является высокоэффективным средством регулирования кровяного давления, сопоставимым с другими антагонистами ангиотензина II (18). Показано, что лозартан в дозе 50-100 мг/сут однократно может контролировать уровень АД в течение 24 ч. Он снижает как уровень САД, так и ДАД у больных с мягкой и умеренной гипертензией. К препарату не развивается толерантность при использовании его в течение 3 лет. Общая частота побочных эффектов при применении лозартана меньше, чем при применении плацебо. Лозартан не влияет на уровень липидов, глюкозы и другие метаболические параметры. Препарат продемонстрировал способность к мягкому, устойчивому понижению кровяного давления в течение 24 ч и существенно понизил содержание в сыворотке или по крайней мере не повышал ее содержание, в отличие от других препаратов – БРА, прошедших сравнение с ним. Лозартан в сравнении с β -блокатором атенололом существенно снизил комбинированную частоту сердечно-сосудистых осложнений и смерти от сердечно-сосудистых причин в подгруппе пациентов исследова-

Высокоэффективной комбинацией является сочетание диуретика и ИАПФ или БРА, которой обеспечивается воздействие на два патофизиологических механизма развития артериальной гипертензии – натрий-объем-зависимый и активацию ренин-ангиотензиновой системы. При этом частота контроля АД повышается до 80%, а побочные эффекты, которые могут развиваться при применении диуретиков (гипокалиемия, гипомagneмизация, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), устраняют блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, они же обеспечивают помимо антигипертензивного и органопротективный эффект комбинации.

ния LIFE (включались пациенты с артериальной гипертензией и ГЛЖ), у которых не было клинически выраженного поражения сосудов (19). В данном исследовании лечение препаратом подгруппы пациентов с артериальной гипертензией и ГЛЖ, но без клинически выраженного поражения сосудов значительно снизило комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Снижение риска составило 19% ($p = 0,008$) в сравнении с группой, получавшей β -блокатор атенолол. В этой подгруппе было 6886 пациентов в возрасте от 55 до 80 лет, что составляло 3/4 всей популяции пациентов, участвовавших в исследовании LIFE.

Существенные преимущества по переносимости показал лозартан по сравнению с каптоприлом в исследовании OPTIMAAL (20). У пациентов с АГ и СД типа 2 с нефропатией лечение лозартаном в сочетании с общепринятой терапией привело к 32-процентному снижению риска госпитализации по причине сердечной недостаточности (18). Последние результаты поворотного исследования RENAAL (снижение конечных точек у пациентов с инсулиннезависимым СД и нефропатией при помощи БРА лозартана) доказали преимущества препарата в кардио- и нефропротекции, сочетающихся с хорошей переносимостью (21).

Основная **цель исследования** состояла в изучении нефропротективных свойств длительного лечения лозартаном с оценкой конечных точек: двукратного увеличения креатинина в крови, развития терминальной почечной недостаточности, определявшейся как потребность в гемодиализе, пересадке почки или смертельный исход у больных с СД типа 2, осложненным нефропатией. Дополнительная цель состояла в оценке лозартана с точки зрения способности предупреждать сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда, инсульт. Лечение проводилось 1513 больным с компенсированным СД типа 2, АГ и выраженной

нефропатией. В результате исследования было установлено, что в группе больных, в качестве базовой антигипертензивной терапии принимавших лозартан, риск двукратного повышения креатинина крови уменьшился на 25%, а риск развития терминальной почечной недостаточности – на 28% в сравнении с больными, лечившимися обычной антигипертензивной терапией. Причем после коррекции уровней АД, достигнутой к концу лечения, эта закономерность сохранялась. Одновременно наблюдалось уменьшение протеинурии. Эти результаты свидетельствуют о том, что длительное лечение лозартаном оказывает выраженный нефропротективный эффект, не зависящий от гипотензивного действия, выражающийся в способности замедлять темп прогрессирования нефропатии. Интересными оказались также результаты влияния лозартана на вторичные конечные точки: был отмечен статистически значимый положительный эффект лечения лозартаном в отношении снижения риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (на 32%). Подытоживая вышеизложенное, можно заключить, что, согласно полученным убедительным данным, лозартан может существенно улучшать течение нефропатии у больных СД типа 2 и АГ.

К сожалению, монотерапия БРА, как, впрочем, и другими антигипертензивными препаратами, может быть эффективна не более чем у 30-50% больных с мягкой и умеренной АГ (22). Для снижения АД до целевого уровня в 74% случаев требуется комбинированная антигипертензивная терапия (23), принципом которой является сочетание препаратов с разным механизмом действия для получения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения частоты развития побочных эффектов за счет использования малых доз препаратов. Комбинированная терапия может проводиться разными способами. Для этого два, три препарата и более могут назначаться последовательно с постепенным

титрованием доз каждого препарата до достижения целевого АД. Хорошей альтернативой применения рациональных комбинаций является использование фиксированных низкодозовых комбинаций лекарственных средств. При этом повышаются эффективность и безопасность проводимой антигипертензивной терапии, а применение препарата, как правило, 1 р/сут, увеличивает приверженность больных лечению. С точки зрения патогенетических механизмов артериальной гипертензии (задержка натрия и гиперволемия) при МС показано применение диуретиков.

В настоящее время широкое применение получили тиазидоподобные диуретики, такие, как гидрохлортиазид, индапамид. Больным с нарушениями углеводного обмена высокие дозы препаратов

Для снижения АД до целевого уровня требуется комбинированная антигипертензивная терапия, принципом которой является сочетание препаратов с разным механизмом действия для получения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения частоты развития побочных эффектов за счет использования малых доз препаратов.

противопоказаны в связи с их диабетогенным действием (повышают инсулинорезистентность примерно на 20%) и отрицательным действием на другие виды метаболизма. Наряду с гипергликемией тиазидные диуретики способны вызывать гиперлипидемию, гиперурикемию (характерны для МС), гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперкальциемию, а также способствуют снижению фильтрационной способности почек. Не рекомендуется применение гидрохлортиазида в дозе выше 25 мг/сут. Наиболее часто используется комбинация, включающая в себя очень низкие дозы диурети-




Комбинация диуретика с БРА является более перспективной, чем с ИАПФ, так как только БРА на сегодняшний день обеспечивают оптимальное многоплановое воздействие на ренин-ангиотензиновую систему. Первой низкодозовой фиксированной комбинацией БРА и диуретика стал Гизаар, сочетающий в себе 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

ков (гидрохлортиазид 6,25-12,5 мг или индапамид 0,625 мг), которая способна потенцировать действие других антигипертензивных препаратов. Высокоэффективной комбинацией является сочетание диуретика и ИАПФ или БРА, которой обеспечивается воздействие на два патологических механизма развития артериальной гипертензии – натрий-объем-зависимый и активацию ренин-ангиотензиновой системы. При этом частота контроля АД повышается до 80%, а побочные эффекты, которые могут развиваться при применении диуретиков (гипокалиемия, гипомagneмизация, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), устраняют блокаторы

ренин-ангиотензиновой системы, они же обеспечивают помимо антигипертензивного и органопротективный эффект комбинации. При этом комбинация диуретика с БРА является более перспективной, чем с ИАПФ, так как только БРА на сегодняшний день обеспечивают оптимальное многоплановое воздействие на ренин-ангиотензиновую систему. Первой низкодозовой фиксированной комбинацией БРА и диуретика стал **Гизаар** (производитель – компания «Мерк Шарп и Доум», MSD), сочетающий в себе 50 мг лозартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

В исследовании отечественных авторов (24), включавшем 20 боль-

ных АГ (8 мужчин и 12 женщин, средний возраст 56 + 2 года) с ГЛЖ, по данным магнитно-резонансной томографии, 24-недельная терапия Гизааром достоверно уменьшила выраженность ГЛЖ. Уменьшение выраженности ГЛЖ зависело от ее исходного уровня и не было связано с гипотензивным эффектом, что доказывает независимость антигипертензивного и кардиопротективного эффектов проводимой терапии. Переносимость Гизаара у всех больных была хорошей, побочных эффектов не отмечено.

Таким образом, длительная терапия Гизааром оказывает достоверный и равномерный антигипертензивный эффект, позволяет принимать препарат однократно в сутки. Нормализация клинического САД и ДАД регистрируется в 75 и 65% случаев соответственно. Гизаар, как сочетание БРА и гидрохлортиазида, является метаболически нейтральной фиксированной комбинацией, характеризуется хорошей переносимостью и должен широко применяться у гипертоников, страдающих МС. 

Литература

- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P. et al. Prospective an alyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X) // *Diabetes*. 1992; V. 41: 715-722.
- Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // *Кардиология*. 1998; 6: 71-81.
- Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. // *Am. J. Hypertens*. 1993; V. 6: 260-270.
- Vanhala M., Kumpusalo E., Takala J. Metabolic syndrome; a cluster of hypertension, dislipidemia and hyperinsulinemia the association with obesity.
- Grundy S.M. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease // *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2595-600.
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2003; № 3: 32-38.
- Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома / Под ред. Р.Г. Оганова, М.Н. Мамедова. М.: Медицинская книга, 2007.
- Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией // *Кардиология*. 1997; № 12: 37-41.
- Данилова Л.И., Мурашко Н.В. Метаболический синдром: диагностические критерии, лечебные протоколы. Учебно-методическое пособие. Минск, 2005. С. 19-20.
- Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Сополева Ю.В., Иосава И.К. Физиология и фармакология ренин-ангиотензиновой системы // *Кардиология*, 1997; 11: 91-5.
- Лазебник Л.Б., Милюкова О.М., Комиссаренко И.А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Москва, 2001.
- Lucius R., Galliant S., Busche S. et al. Beyond blood pressure: new roles for angiotensin II. *Cell Mol Life Sci* vol. 56, 1999: 1008-1019.
- Bignotti M. Effects of chronic treatment with the AII antagonist losartan on LV anatomy and function and microalbuminuria in hypertensives. Abstract: P32, Milan 13-16 June 1997.
- Tedesco M.A., Ratti G., Aquino D. et al. Effects of losartan on hypertension and left ventricular mass: a long-term study // *J Hum Hypertens*. 1998 Aug; 12(8): 505.
- Cuspidi C., Lonati L. Effects of Losartan on BP and left ventricular mass in essential hypertension. *High Blood Press*. 1998; 7: 75-9.
- Cottone S., Vadala A., Vella M.C. et al. Changes of plasma endothelin and growth factor levels, and of left ventricular mass, after chronic ATI-receptor blockade in human hypertension // *Am J Hypertens*. 1998 May; 11(5): 548-53.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Цереброваскулярные осложнения АГ. Возможности антагонистов рецепторов ангиотензина II // *Сердце*. 2003; Т. 2, № 4: 165-172.
- Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002; 288: 1491-1498.
- Dickstein K., Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan // *Lancet*. 2002; 360: 752-760.
- Keane W.F., Brenner B.M., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Kidney Int*. 2003; 63(4): 1499-1507.
- The sixth report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-46.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
- Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Синицын В.Е., Чазова И.Е. Эффективность гизаара у больных артериальной гипертензией с гипертрофией левого желудочка // *Артериальная гипертензия*. 2002; Том 8, № 2.

Для пациентов с ГИПЕРТОНИЕЙ



ЛОЗАРТАН+ГХТЗ

ГИЗААР[®] †

СИЛА – В ДЕЙСТВИИ!

† ГИЗААР (лозартан + ГХТЗ) – зарегистрированная торговая марка компании E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, Delaware, USA

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по применению



Авторские права © 2007 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

Все права защищены

121059, г. Москва, пл. Европы, 2, гостиница «Славянская-Радиссон», Южное крыло, 2-й этаж.

Тел.: (495) 941-8275. Факс: (495) 941-8276. www.msd.ru

09-08-HZR-2007-RUCB-009-J