

# Антигипертензивная терапия при метаболическом синдроме – преимущества Диротона

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО,  
О.И. НЕСТЕРЕНКО,  
А.М. ШИКОТА,  
К.М. БАГАТЫРОВА,  
Ю.А. ЛИВАНОВСКИЙ,  
Э.А. ПЕТРУНЕК,  
МГМСУ

*Изучение особенностей патогенеза и принципов лечения метаболического синдрома является актуальнейшим вопросом современной медицины, что объясняется высокой частотой его встречаемости в популяции – 25-35% среди взрослого населения (22, 24). Термин «метаболический синдром» (МС) был предложен в 90-х годах прошлого века М. Henefeld и W. Leonhardt, но еще в 1988 году G. Reaven описал симптомокомплекс, включающий гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень холестерина ЛПВП и артериальную гипертензию, под названием «синдром X», а в 1989 году J. Kaplan показал, что существенной составляющей «смертельного квартета» является абдоминальное ожирение (20).*

**Е**диные диагностические критерии метаболического синдрома были сформулированы в апреле 2005 года International Diabetes Federation (IDF) (23). Согласно им, обязательным критерием является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение триглицеридов > 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение ЛПВП < 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л – у женщин или специфическое лечение;
- повышение артериального давления: САД > 130 мм рт. ст. или ДАД > 85 мм рт. ст. или антигипертензив-

ная терапия;

- повышение глюкозы венозной плазмы натощак > 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа.

Анализируя вышеизложенное, следует подчеркнуть роль абдоминального ожирения, которое рассматривается как основной и обязательный критерий метаболического синдрома. Однако вопрос, что является первичным – инсулинорезистентность или абдоминальное ожирение – до настоящего времени остается спорным. Существуют аргументы в пользу обоих факторов, также не исключено, что каждый из них может самостоятельно запускать процесс развития метаболического синдрома.

Инсулинорезистентность (ИР) – это нарушение ответа инсулинчувствительных тканей на воздействие инсулина. Сочетание наследственной предрасположенности к ИР и воздействие внешних факторов (переедание, гиподинамия) приводит к образованию порочного круга, где для преодоления ИР нарастает гиперинсулинизм, что вызывает увеличение ожирения, повышая, в свою очередь, ИР. Полагают, что в основе ИР лежат механизмы защиты клетки от избыточного потребления энергии. Особую роль играет снижение чувствительности к инсулину в мышечной, жировой и печеночной ткани, а также в надпочечниках. В миоцитах нарушается поступление и утилизация глюкозы, в жировой ткани развивается резистентность к антилипидическому действию инсулина. Интенсивный липолиз в вис-

церальных адипоцитах приводит к выделению большого количества свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина в портальный кровоток. Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой стороны – препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, потенцируя ИР. ИР гепатоцитов ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза и глюконеогенеза. Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля манифестируют не сразу. Но по мере истощения функции бета-клеток поджелудочной железы наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и сахарного диабета 2 типа. Дополнительное снижение секреции инсулина при МС вызывается длительным воздействием высоких концентраций СЖК на бета-клетки (так называемый липотоксический эффект) (16, 19).

Согласно другой теории, ведущую роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет жировая ткань абдоминальной области. Особенность висцеральных адипоцитов: высокая чувствительность к липолитическому действию катехоламинов и низкая – к антилипидическому действию инсулина. Висцеральная жировая ткань метаболически чрезвычайно активна и является, по сути, эндокринным органом, обладая эндо-, ауто- и паракринными функциями.

Перечень веществ, секретируемых адипоцитом, очень велик; физиологическая роль некоторых из них до конца не ясна. Помимо веществ, непосредственно регулирующих липидный обмен, жировая клетка продуцирует эстрогены, цитокины, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена, липопротеинлипазу, адипсин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), трансформирующий ростовой фактор В, лептин и др. Показано, что ФНО- $\alpha$  способен воздействовать на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, потенцируя инсулинорезистентность, и стимулировать секрецию лептина. Лептин («голос жировой ткани») регулирует пищевое поведение, воздействуя на гипоталамический центр насыщения; повышает тонус симпатической нервной системы; усиливает термогенез в адипоцитах; подавляет синтез инсулина; воздействует на инсулиновый рецептор клетки, снижая транспорт глюкозы. При ожирении отмечается лептинорезистентность (25).

На 65-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, посвященной метаболическому синдрому, профессор Aaron I. Vinik представил гипотезу «тикающих часов», содержащую постулат о том, что риск сердечно-сосудистых катастроф, ассоциированных с нарушениями гликемии, появляется гораздо раньше, чем диагностируется сахарный диабет 2 типа. Иными словами, часовой механизм бомбы запускается задолго до клинических проявлений диабета (23). Мета-анализ клинических исследований, включающий 95783 больных, показал взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и повышением глюкозы плазмы. При этом гликемия была ниже, чем принятые на сегодняшний день пограничные значения для сахарного диабета 2 типа (4). По данным Norfolk cohort of the European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition, мужская смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, как у лиц с сахарным диабетом 2 типа, так и без него, связана с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Даже при высоко-

нормальном уровне HbA1c (5-6%) сердечно-сосудистая смертность выше, чем при HbA1c < 5%. Причем каждый 1% HbA1c повышает риск смерти на 28%, и это независимо от возраста, АД, уровня холестерина, массы тела и табакокурения. Таким образом, состояние, которое принято считать предиабетом, является предиктором не только сахарного диабета, но и сердечно-сосудистых заболеваний (3).

Подробнее следует остановиться на патогенезе формирования артериальной гипертонии при МС, особенно которого были изучены в целом ряде отечественных и зарубежных исследований. В норме инсулин обладает сосудистым протективным эффектом за счет активации фосфатидил-3-киназы в эндотелиальных клетках и микрососудах, что приводит к экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы, высвобождению NO эндотелиальными клетками и инсулин-обусловленной вазодилатации. У здоровых людей введение физиологических доз инсулина вызывает вазодилатацию, а не рост периферического сосудистого сопротивления. Но при хронической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии запускаются патофизиологические механизмы, приводящие к артериальной гипертонии (6).

В качестве основных в настоящее время рассматриваются следующие механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на АД:

- стимуляция симпатoadреналовой системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup>-зависимой аденозинтрифосфатазы) с повышением содержания внутриклеточного Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup>, уменьшением K<sup>+</sup> (увеличение чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям);
- повышение реабсорбции Na<sup>+</sup> в проксимальных и дистальных канальцах нефрона (задержка жидкости с развитием гиперволемии), задержка Na<sup>+</sup> и Ca<sup>++</sup> в стенках сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям;
- стимуляция пролиферации

гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов и др.), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атерогенеза и, в конечном счете, росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ (5).

Диротон повышает качество жизни, улучшает самочувствие больных, хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной гипертонией с метаболическими нарушениями.

По данным ряда авторов, основную роль в патогенезе АГ, ассоциированной с метаболическими нарушениями, играет дисфункция эндотелия. У лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией наблюдается снижение реакции на вазодилатационное и усиление на вазоконстрикторное воздействие, что обусловлено снижением активности NO, уменьшением образования простаглицлина и увеличением продукции вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан A<sub>2</sub>, простагландин F<sub>2</sub>). Немаловажное значение в формировании дисфункции эндотелия может иметь характерное для таких больных усиление процессов оксидантного стресса. Представленные данные

показывают, что эндотелиальная функция является интегральным аспектом синдрома инсулинорезистентности и способствует ее усугублению, увеличению реактивности сосудов, АГ, что ведет к кардиоваскулярным осложнениям (1, 2, 4).

Учитывая все вышеуказанные патогенетические особенности, необходимо формировать комплексный терапевтический подход к лечению метаболического синдрома.

Схема терапии метаболического синдрома многокомпонентна и включает в себя: изменение образа жизни, лечение ожирения, лечение инсулинорезистентности и гипергликемии, лечение дислипидемии, лечение артериальной гипертонии.

Рассматривая группы антигипертензивных препаратов, используемых у пациентов с метаболическим синдромом, можно отметить несомненное преимущество ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Это обусловлено целым рядом благоприятных эффектов данного класса лекарственных средств, к числу которых относятся: снижение инсулинорезистентности и улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмена (FASET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS), вазопротективное, антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy), нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI, BRILLIANT), коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (TREND) (14, 15, 18).

В ряде крупных многоцентровых исследований была доказана спо-

собность этих препаратов предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension 2, ALLHAT), в том числе и у больных сахарным диабетом 2 типа (21).

Выбор нами лизиноприла (Диротон, «Гедеон Рихтер») для исследования клинической эффективности ингибиторов АПФ у пациентов с метаболическими расстройствами не случаен.

В ряде клинических исследований была установлена эффективность лизиноприла при артериальной гипертонии, застойной сердечной недостаточности, у пациентов с инфарктом миокарда (TROPHY, ATLAS, GISSI-3). Способность лизиноприла замедлять процесс ремоделирования левого желудочка является ключевым механизмом, дополнительное кардиопротективное и вазопротективное действие опосредованно играет роль в достижении успеха лечения при раннем назначении (9, 10, 12, 13).

Доказана гипотензивная эффективность и безопасность применения препарата и у пациентов с метаболическими факторами риска (8, 11). В исследовании TROPHY препарат продемонстрировал преимущества в гипотензивной эффективности и безопасности перед гидрохлортиазидом у больных с избыточной массой тела. Снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 60% больных, леченных лизиноприлом, и у 43% больных, леченных гидрохлортиазидом ( $p < 0,05$ ). В группе лизиноприла у 60% нормализация АД отмечена при лечении в дозе 10 мг, у 15% – 20 мг, у 25% – 40 мг, а в группе гидрохлортиазида у 40% больных потребовалось применение диуретической дозы в 50 мг, которая

обладает неблагоприятными метаболическими эффектами. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровни инсулина или липидный профиль, однако уровень глюкозы плазмы через 12 недель различался существенно ( $p < 0,001$ ) в группах лизиноприла (-0,21 ммоль/л) и гидрохлортиазида (+0,31 ммоль/л) (7).

Нефропротективное действие лизиноприла при сахарном диабете было продемонстрировано в исследовании EUCLID. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 530 (265 – лизиноприл, 265 – плацебо) больных инсулинозависимым сахарным диабетом в возрасте 20-59 лет с нормальным АД и отсутствием макропротеинурии изучали действие лизиноприла на прогрессирование нефропатии, ретинопатии. Лечение начинали лизиноприлом 10 мг один раз в день, через 3 месяца при необходимости (целевое диастолическое АД < 75 мм рт. ст.) дозу препарата увеличивали до 20 мг один раз в день. Вторая группа получала плацебо. Длительность лечения составила 24 месяца. По окончании исследования у больных, получавших лизиноприл, общая экскреция альбумина была на 18,8% ниже ( $p = 0,03$ ), чем в группе плацебо. У больных с исходной нормоальбуминурией различия составили 12,7%, а при исходной микроальбуминурии снижение отмечали на 49,7%. Ретинопатия прогрессировала у 13,2% больных, леченных лизиноприлом, а в плацебо-группе – у 23,4% больных. Лизиноприл снижал прогрессирование ретинопатии на 2 и более степени ( $p = 0,05$ ) и прогрессирование пролиферативной ретинопатии ( $p = 0,03$ ).

Таким образом, применение лизиноприла у больных с метаболическими расстройствами оправдано и обосновано в рамках доказательной медицины.

**Целью нашего исследования** явилась оценка гипотензивной эффективности Диротона (лизиноприл, «Гедеон Рихтер», Венгрия) в суточной дозе 10 и 20 мг и его влияние на суточный ритм АД у пациентов с метаболическими факторами риска. 

**В ряде клинических исследований была установлена эффективность лизиноприла при артериальной гипертонии, застойной сердечной недостаточности, у пациентов с инфарктом миокарда (TROPHY, ATLAS, GISSI-3). Способность лизиноприла замедлять процесс ремоделирования левого желудочка является ключевым механизмом, дополнительное кардиопротективное и вазопротективное действие опосредованно играет роль в достижении успеха лечения при раннем назначении.**



# ДИРОТОН®

Ингибитор АПФ III поколения лизиноприл 2,5, 5, 10 и 20 мг  
В упаковке 14 или 28 таблеток

**В!** Не метаболизируется в печени

**В!** Не проникает в жировую ткань

**В!** Продолжительность действия 24-30 часов

**В!** Фармакоэкономические преимущества при использовании



## МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

**Препарат выбора**

**для лечения гипертонии**

**и сердечной недостаточности**

Рег. удостоверение П №011426/01 МЗ и СР РФ от 12.07.2004



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Москве  
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7  
Тел.: (495) 363-39-50. Факс: (495) 363-39-49  
E-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом исследовании приняли участие 27 пациентов с АГ 1 и 2 степени (17 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 46 до 75 лет с сочетанием метаболических факторов риска. У 88,9% больных регистрировались различные нарушения липидного спектра (повышение ХС ЛПНП, гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП), 74,7% больных имели абдоминальное ожирение, в 25,9% случаев наблюдалась гиперурикемия, у 58,3% больных были диагностированы нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, гипергликемия натощак). Длительность лечения составила 12 недель. На первом этапе исследования из-за развития побочных эффектов вышло 2 человека (7,4%).

Монотерапию Диротонем начинали с дозы 10 мг/сут. Если через 4 недели уровень офисного ДАД был 90 мм рт. ст. и выше – происходило увеличение дозы Диротона до 20 мг.

Для оценки эффективности лечения были использованы следующие критерии.

- **ОТЛИЧНЫЙ** результат: нормализация уровня АД (139 и 89 мм рт. ст. и ниже, по данным офисных измерений АД, и 135 и 85 мм рт. ст. и ниже, по данным среднесуточных показателей АД).
- **ХОРОШИЙ** результат: значительное снижение АД (по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД снизилось на 10 мм рт. ст. и более, но не до 89 мм рт. ст., по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт. ст.).
- **УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ** результат: умеренное снижение АД, но

не до нормальных цифр (ДАД, по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД снизилось на 5-9 мм рт. ст., но не до 89 мм рт. ст., по данным офисных измерений, и/или среднесуточное ДАД не достигло 85 мм рт. ст.).

- **НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ** результат: недостаточное снижение АД (ДАД снизилось менее чем на 5 мм рт. ст., по данным офисных измерений, и/или СМАД, и не достигло 89 мм рт. ст. при офисных измерениях и/или 85 мм рт. ст. для среднесуточного ДАД).

Контроль за эффективностью и переносимостью терапии Диротонем осуществлялся с учетом клинических данных и лабораторно-инструментальных методов обследования. Оценивалось офисное АД и ЧСС, параметры суточного мониторирования артериального давления (СМАД), результаты биохимического анализа крови и показатели качества жизни.

Суточное мониторирование АД проводилось с использованием портативной системы MEDITEX АВРМ-2 (Венгрия), анализ его результатов согласно общепринятым стандартам. Определяли следующие показатели: среднее систолическое (САД<sub>ср</sub>), диастолическое (ДАД<sub>ср</sub>), ЧСС в течение суток, в период бодрствования и сна; вариабельность систолического (ВАРСАД) и диастолического АД (ВАРДАД); «нагрузку давлением» по индексу времени гипертензии (ИВСАД и ИВДАД) в период бодрствования и сна; величину подъема АД в ранние утренние часы и его скорость (УПСАД, УПДАД, СУПСАД, СУПДАД). Оценка качества жизни пациентов проводилась с помощью опросника «Качество жизни у больных гипертонической болезнью».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов был достигнут гипотензивный эффект при монотерапии Диротонем. При этом отличный эффект отмечен у 15 больных (60%), хороший – у 5 (20%) и удовлетворительный у 4 пациентов (16%). Неудовлетворительный эффект зарегистрирован у одного человека (4%).

На фоне терапии отмечался положительный клинический эффект в виде улучшения самочувствия больных, уменьшения слабости, головных болей, сердцебиений. Жалобы на головную боль после окончания терапии сохранились только у 4% пациентов (до лечения – 60%). Отмечалось также уменьшение болей в области сердца, головокружений.

У большей части больных артериальной гипертонией исходно был зафиксирован суточный профиль АД типа «non-dipper», характеризующийся недостаточным снижением АД ночью. В результате лечения количество больных с нормальным суточным типом АД «dipper» увеличилось за счет пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время («night-peaker» и «non-dipper»).

Уменьшилось количество пациентов с чрезмерным снижением АД в ночное время. Последнее обстоятельство особенно важно, т.к. появление и усугубление ночной гипотонии на фоне применения современных пролонгированных гипотензивных препаратов ассоциируется с развитием ишемических осложнений. При анализе офисного АД через 12 недель терапии наблюдалось снижение САД на 10,7% ( $p < 0,05$ ), ДАД уменьшилось на 9,5% ( $p < 0,05$ ), достоверной динамики ЧСС не отмечалось.

По данным мониторирования АД, отмечено достоверное снижение средних показателей САД и ДАД как за сутки, так и в периоды бодрствования и сна. Анализ параметров «гипертонической нагрузки» показал, что лечение Диротонем приводило к достоверному снижению ИВСАД и ИВДАД на 57,1% и 57,7% соответственно ( $p < 0,05$ ). Показатели индекса площади также значительно снижались: на 61,3% для САД и на 51,8% для ДАД ( $p < 0,01$ ).

**Доказана гипотензивная эффективность и безопасность применения препарата Диротон у пациентов с метаболическими факторами риска. В исследовании TROPHY препарат продемонстрировал преимущества в гипотензивной эффективности и безопасности перед гидрохлортиазидом у больных с избыточной массой тела. Снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 60% больных, леченных лизиноприлом и у 43% больных, леченных гидрохлортиазидом ( $p < 0,05$ ).**

Одновременно произошло выраженное снижение показателей величины и скорости утреннего повышения АД. Так, величина утреннего подъема САД уменьшилась на 55,6% ( $p < 0,05$ ), ДАД – на 43,2% ( $p < 0,05$ ) при снижении скорости утреннего подъема САД на 65,2% ( $p < 0,05$ ), ДАД – на 64,4% ( $p < 0,05$ ).

На фоне терапии Диротонем достоверно уменьшились исходно повышенные ВАРСАД и ВАРДАД в периоды бодрствования и сна. Препарат не оказывал влияния на исходно нормальные показатели ВАРСАД и ВАРДАД. Снижение параметров «гипертонической нагрузки», уменьшение величины, скорости утреннего подъема АД и variability АД имеет благоприятное прогностическое значение, так как в настоящее время показано, что не только абсолютные цифры АД, но и вышеперечисленные показатели являются самостоятельными факторами риска поражений органов-мишеней и развития сердечно-сосудистых катастроф.

Качество жизни оценивалось по шкале периодичности появления (в балах от 1 до 4) и выраженности признаков (в балах от 1 до 4). Мы отметили, что через 3 месяца лечения уменьшилась головная боль, улучшилась работоспособность, снизилось чувство тревоги, улучшилось настроение. Терапия способствовала нормализации сна. Таким образом, на фоне терапии Диротонем достигалась еще одна цель антигипертензивной терапии – улучшение качества жизни.

Препарат не оказывал отрицательного влияния на показатели углеводного, липидного, пуриново-го обменов. На фоне терапии не отмечалось достоверных колебаний показателей утренней и постпрандиальной гликемии, липидного спектра и мочевой кислоты.

Из 27 человек, включенных в исследование, переносимость у 25 больных (92,6%) была отличная. Нежелательные явления, требующие отмены препарата, зарегистрированы у 2 больных (7,4%) – выра-

женное головокружение и сухой кашель.

Полученные данные продемонстрировали безопасность и эффективность монотерапии Диротонем у больных артериальной гипертензией 1 и 2 степени с метаболическими факторами риска.

## ВЫВОДЫ

1. Терапия Диротонем в дозе 10-20 мг/сут привела к достоверному снижению САД и ДАД на 10,7% и 9,5% величины и скорости утреннего подъема АД соответственно. Целевое АД достигнуто у 60% пациентов.

2. Препарат не оказывает отрицательного влияния на углеводный, липидный и пуриновый обмены.

3. Диротон повышает качество жизни, улучшает самочувствие больных, хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных с мягкой и умеренной гипертензией с метаболическими нарушениями. 

## Список литературы:

- Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano K. Insulin resistance and vascular function. *Nippon Rinsho*. 2000. Feb, 58 (2): 344-7.
- Nippon Rinsho, Naruse M., Tanabe A., Takagi S., Tago K., Takano. 2000. Feb., 58 (2): 344-7. [Insulin resistance and vascular function]. [Article in Japanese].
- Cleland S.J., Petrie J.R., Ueda S., Elliott H.L., Connell J.M. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998. Mar-Apr., 25 (3-4): 175-84.
- Scholkens B.A., Unger T. ACE Inhibitors, Endothelial function and Atherosclerosis. Amsterdam Media Medica Publications. March, 1993.
- Ulfendahl H.R., Aurell M. Renin-Angiotensin. Portland Press. London. 1998, p. 305.
- Anderson T.J., Overhiser R.W., Haber H., Charbonneau F.A. Comparative study of four anti-hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *J. Am Coll Cardiol*. 1998, 31 (2, suppl A): 327A. Abstract.
- Reisin E. et al. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypert*. 1997. Jul. 30: 140-145.
- Nielsen F.S., Rossing P., Ali S. et al. Effects of lisinopril and atenolol on left ventricular mass in hypertensive type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy (abstract). *Am J Hypertens*. 1994, 7: 40A.
- Handa S., Hamada M., Ura M. et al. Regression of increased left ventricular masses in elderly hypertensive patients on lisinopril as assessed by magnetic resonance imaging. *Acad Radiol*. 1996; 3: 294-9.
- Gillis C.N., Chen X., Merker M.M. Lisinopril and ramiprilat protection of the vascular endothelium against free radical-induced functional injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992; 262: 212-6.
- Kawahara J., Hsieh S.T., Tanaka S. et al. Effects of lisinopril on lipid peroxidation, cell membrane fatty acids, and insulin sensitivity in essential hypertension with impaired glucose tolerance (abstract). *Am J Hypertens*. 1994; 7: 23A.
- Pasechnic M., Vataman E., Karaus A. et al. Long term lisinopril therapy and platelet aggregation (abstract). 54 (First International Meeting of the Working Group on Heart Failure; 1995 Apr. 1-4; Amsterdam: European Society of Cardiology)
- Slishko E. Influence of lisinopril on blood coagulation and fibrinolysis in hypertensive patients of different age (abstract). *Eur Heart J*. 1994. Aug; 15 Suppl.: 195.
- Viridis A., Mattel P., Ghiadoni L. et al. Effect of lisinopril on endothelial function in hypertensive patients (abstract). *Am J Hypertens*. 1995, 8:178.
- Opie L.H. et al. Old antihypertensives and new diabetics. *J Hypertens* 2004, 22: 1453-8.
- Diabetes rates and  $\beta$ -cell function in the pioglitazone in prevention of diabetes (PI-POD) study. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Hypertens*. 2003, 21: 1011-1053.
- Punzi H.A. et al. Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Treat Study; Trinity Hypertension Research Institute. Metabolic issues in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Heart Attack Treat Study. *Curr Hypertens Rep* 2004, 6: 106-110.
- Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению. *Consilium medicum*. 2002, 4 (10): 523-527.
- Мимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X. *Кардиология*. 1998, 6: 71-82.
- Алмазов В.А., Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б. и др. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия*, 2000, 9 (3), 5-30.
22. Ford E.S. et al. «Prevalence of the metabolic syndrome among US adults» *JAMA*. 2002, 287: 356-359.
- Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10-14, 2005; San Diego, California. Presented June 12, 2005.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001, 24: 683-689.
- Cleary P., Orchard T., Zinman B., et al. Coronary calcification in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort for the DCCT/EDIC study group. Program and abstracts of the American Diabetes Association 63rd Annual Scientific Sessions; June 13-17, 2003; New Orleans, Louisiana. 652-P.