



Волгоградский
государственный
медицинский
университет,
кафедра терапии
и эндокринологии
ФУВ

Почему можно применять Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома?

Д. м. н., проф. С.В. НЕДОГОДА

В статье приведены данные исследований по изучению эффективности, безопасности и влияния на качество жизни фиксированной комбинации бисопролола и гидрохлортиазида (препарат Лодоз, «Никомед») при лечении пациентов с артериальной гипертензией 1–2-й степени тяжести и сопутствующими нарушениями метаболизма липидов и углеводов. Делается вывод, что применение Лодоза у таких больных эффективно снижает артериальное давление до целевого уровня (90,7% пациентов в исследовании ЛОТОС) и, в отличие от комбинированной терапии другими препаратами, уменьшает частоту сердечных сокращений (на 12,2 уд/мин в исследовании ЛОТОС). Лечение Лодозом характеризуется хорошей переносимостью, метаболической нейтральностью, низкой частотой развития нежелательных явлений, сопровождается улучшением качества жизни пациентов.

Бета-адреноблокаторы + диуретики: pro et contra

В условиях реальной клинической практики нередко возникает необходимость в назначении нескольких препаратов для достижения целевых значений артериального давления (АД). Данные фармакоэпидемиологических исследований показывают, что не менее двух третей пациентов с артериальной гипертензией (АГ) получают комбинированную антигипертензивную терапию, при этом у многих из них не удается достичь целевого уровня АД. С одной стороны, как утверждает известный американский кардиолог и нефролог, президент Американского общества

гипертензии (ASH), профессор медицинского факультета Чикагского университета Дж. Бакрис (George L. Bakris), в XXI веке именно комбинации соперничают между собой, а время монотерапии закончилось, по крайней мере для пациентов из группы высокого риска. С другой стороны, «конкуренция» среди комбинаций часто сопровождается критикой тех или иных режимов терапии. Впервые на негативные стороны моно- и комбинированной терапии с использованием бета-адреноблокаторов указали L.H. Lindholm и соавт. в своем метаанализе, опубликованном в 2005 г. [1] (время от времени в научной

литературе продолжают появляться работы, содержащие критику бета-адреноблокаторов [2]). Так, авторы метаанализа делают вывод: комбинированная терапия бета-адреноблокаторами и тиазидными диуретиками сопровождается метаболическими нарушениями и высоким риском сахарного диабета (СД), следовательно, может быть противопоказана больным, склонным к его развитию. Однако Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ уточняют: перечисленные выше недостатки не распространяются на бета-адреноблокаторы, обладающие вазодилатирующими свойствами (небиволол, карведилол), поскольку эти препараты не оказывают влияния на метаболизм либо оно минимально, а также реже вызывают развитие СД, чем классические бета-адреноблокаторы. Российские национальные рекомендации содержат еще более конкретные формулировки: «Не рекомендуется назначать бета-блокаторы лицам с метаболическим синдромом и высоким риском развития сахарного диабета, особенно в сочетании с тиазидными диуретиками... Однако все эти данные получены при анализе исследований, где главным образом применялся атенолол, и поэтому указанные ограничения не распространяются на бета-ад-



реноблокаторы, имеющие дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные бета-адреноблокаторы (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения) [3, 4]. В этой связи для клинической практики представляется важным решить вопрос, можно ли использовать бета-адреноблокаторы, особенно в комбинации с тиазидными диуретиками, при метаболическом синдроме (МС), и если это допустимо, то какие именно.

Согласно Рекомендациям экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (2010), МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Основным признаком МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Выделяются также дополнительные критерии:

- артериальная гипертония (АД \geq 140/90 мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов (\geq 1,7 ммоль/л);
- снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($<$ 1,0 ммоль/л у мужчин; $<$ 1,2 ммоль/л у женщин);
- повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($>$ 3,0 ммоль/л);
- гипергликемия натощак (\geq 6,1 ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки в пределах 7,8–11,1 ммоль/л);
- обструктивные нарушения дыхания во время сна.

Препараты, используемые для лечения АГ при МС, не должны усугублять вышеперечисленные симптомы, а в идеале должны способствовать их обратному развитию. Рассмотрим с этих позиций возможность применения низкодозовой фиксированной комбинации

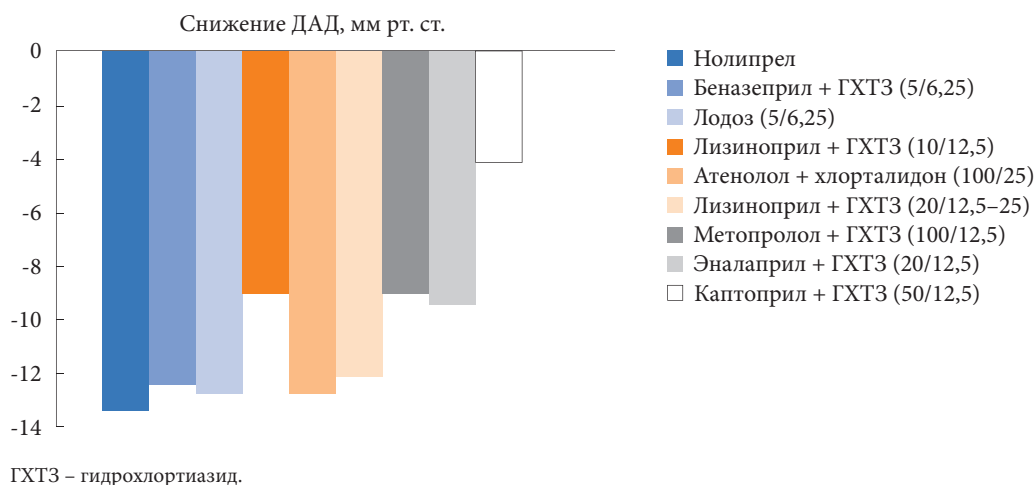


Рис. 1. Влияние различных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов на диастолическое артериальное давление (ДАД)

ции бисопролола и гидрохлортиазид (ГХТЗ) у больных с МС.

Лодоз в терапии АГ у пациентов с МС

Современный эффективный препарат Лодоз («Никомед») представляет собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (бисопролола fumarata) и диуретика (ГХТЗ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5; 5 и 10 мг бисопролола в сочетании с 6,25 мг ГХТЗ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы.

Антигипертензивная эффективность Лодоза

Лечение АГ с применением Лодоза предпочтительнее монотерапии антигипертензивными препаратами [5]. Это было показано в двух исследованиях [6–8], в которых изучалась эффективность Лодоза в сравнении с таковой ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и блокатора кальциевых каналов амлодипина у больных АГ. Оба исследования были рандомизированными, с двойным слепым контролем, параллельным участием групп препаратов и повышением доз препаратов в целях сравнения эффективности терапии Лодозом (бисопролол в дозе 2,5; 5; 10 мг / 6,25 мг ГХТЗ 1 раз в день), эналаприлом

(5 или 10 мг 1 раз в день и 10 мг 2 раза в день; а также 20 мг 2 раза в день) и амлодипином (2,5; 5; 10 мг 1 раз в день). После 18 недель применения Лодоза, амлодипина, эналаприла и плацебо в среднем систолическое АД снизилось на 14,5/12,7 мм рт. ст., 11,8/9,9 мм рт. ст., 9,8/9,0 мм рт. ст. и 1,1/1,9 мм рт. ст. соответственно. Снижение диастолического АД у больных, получавших Лодоз, было достоверно больше, чем на фоне приема эналаприла и амлодипина. Частота антигипертензивного эффекта (снижение диастолического АД до \leq 90 мм рт. ст. или на \geq 10 мм рт. ст. по сравнению с исходным) при приеме комбинированного препарата Лодоз, амлодипина и эналаприла составила 84%, 70% и 52% соответственно [6]. Результатами других исследований [9–12] было подтверждено, что низкодозовая комбинация бисопролола и ГХТЗ может снижать АД эффективнее, чем монотерапия высокими дозами компонентов комбинации. Как было показано в ходе ряда исследований, Лодоз обладает самым мощным антигипертензивным действием по сравнению с другими комбинациями (рис. 1) [6, 13–19].

В России под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора И.Е. Чазовой проведено многоцентровое исследование ЛОТОС (ЛОдоз – эффективность



ДЛП – дислиппротеинемия, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ГПН (ммоль/л) – глюкоза плазмы крови натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе.

Рис. 2. Факторы риска у пациентов в исследовании ЛОТОС (n = 334)

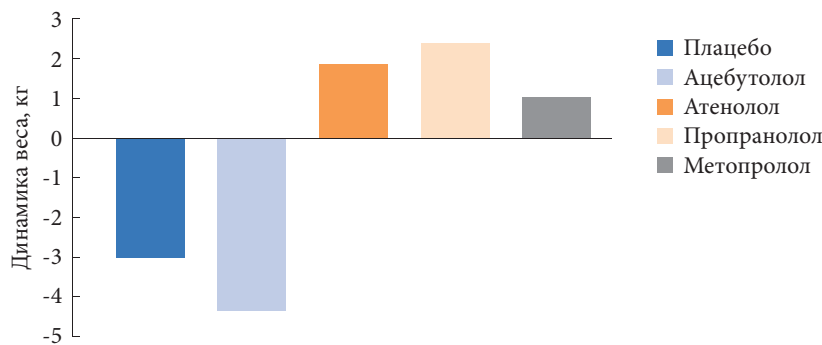
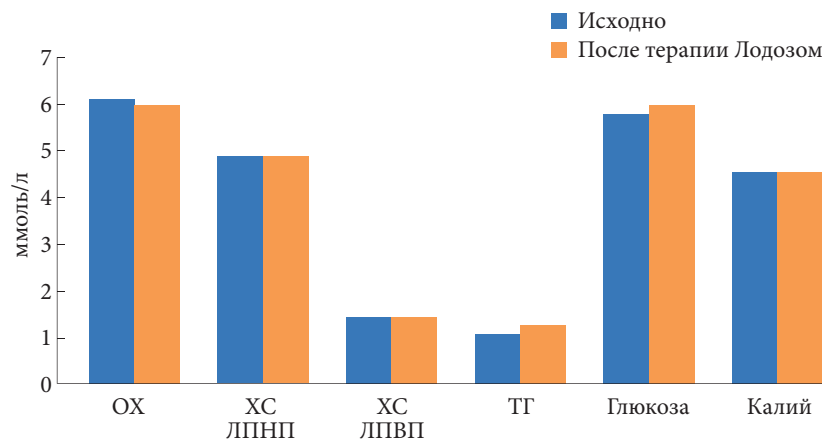


Рис. 3. Влияние терапии бета-адреноблокаторами на параметр массы тела



ОХ – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

Рис. 4. Влияние Лодоза на биохимические показатели крови через 12 недель лечения

фиксированной комбинации для Стартовой терапии артериальной гипертонии), целью которого явилось изучение эффективности, безопасности и влияния на качество жизни фиксированной комбинации бисопролола и ГХТЗ (Лодоз) при лечении пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести. У большинства включенных в исследование пациентов отмечался избыточный вес или ожирение, нарушения липидного и углеводного обмена (рис. 2). В ходе исследования через 3–7 дней после отмены предшествующей антигипертензивной терапии больные получали лечение препаратом Лодоз в дозе 2,5/6,25 мг (2,5 мг бисопролола фумарата и 6,25 мг ГХТЗ) в сутки однократно утром. Если пациент на момент включения в исследование не принимал регулярно антигипертензивные препараты, ему сразу начинали лечение Лодозом в дозе 2,5/6,25 мг в сутки. Через 2 недели лечения у 59% пациентов наблюдалось статистически достоверное снижение клинического АД с $152,7 \pm 10,8 / 92,5 \pm 8,4$ мм рт. ст. до $139,2 \pm 12,4 / 85,0 \pm 9,0$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с $76,8 \pm 8,0$ уд/мин до $69,3 \pm 6,8$ уд/мин ($p < 0,0001$). Пациенты, не достигшие целевого уровня АД (41%), были переведены на прием Лодоза в дозе 5/6,25 мг/сут еще на 14 дней. В результате к 4-й неделе лечения АД достоверно снизилось ($p < 0,0001$) и составило $130,9 \pm 10,9 / 80,1 \pm 7,5$ мм рт. ст.; ЧСС – $66,8 \pm 6,9$ уд/мин. К 4-й неделе лечения 17% пациентов не достигли целевого значения АД (менее 140/90 мм рт. ст.), 10% пациентов к Лодозу в дозе 5/6,25 мг в сутки добавляли бисопролол (Конкор, «Никомед») в дозе 5 мг однократно утром, что соответствует Лодозу 10/6,25 мг в сутки, а у 7% пациентов была начата комбинированная трехкомпонентная терапия. Через 8 недель лечения (завершение исследования) в целом по группе произошло снижение АД до $126,6 \pm 8,7 / 77,7 \pm 7,2$ мм рт. ст. (Δ АД $-26,1 \pm 11,3 / -14,8 \pm 9,1$ мм рт. ст.; $p < 0,0001$) и ЧСС до $64,7 \pm 5,4$ уд/мин (Δ ЧСС $-12,2 \pm 7,5$ уд/мин; $p < 0,0001$). При



этом лечение Лодозом 2,5/6,25 мг/сут получали 38,9% больных, Лодозом 5/6,25 мг/сут – 43,7%, Лодозом 10/6,26 мг/сут – 10,2% пациентов и трехкомпонентную антигипертензивную терапию (Лодоз + другой антигипертензивный препарат) – 7,2% участников исследования. Целевого уровня АД достигли 90,7% пациентов.

Метаболическая нейтральность Лодоза

Известно, что бета-адреноблокаторы могут вызывать прибавку в весе. Так, в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) через год терапии ателололом увеличение массы тела в группе пациентов с СД в среднем составило около 5 кг. В метаанализе 8 проспективных рандомизированных контролируемых исследований, проведенном А.М. Sharma и соавт. в 2001 г. (рис. 3), было показано, что «старые» бета-адреноблокаторы могут вызвать увеличение массы тела [20]. Однако на основании данных широкомасштабных и длительных исследований бисопролола CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) можно однозначно утверждать: биспролол нейтрален в отношении массы тела.

В исследовании ЛОТОС при сравнении результатов биохимического анализа исходно и через 8 недель лечения не отмечено достоверных изменений уровня ХС ЛПВП, триглицеридов, однако наблюдалось уменьшение величины общего холестерина на $0,32 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП на $0,23 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$). В ходе исследования ЛОТОС не было выявлено и достоверной динамики концентраций глюкозы и калия в плазме крови.

В настоящее время есть и другие подтверждения того, что Лодоз не оказывает отрицательного влияния на показатели липидного, углеводного, пуринового обмена и функцию почек (рис. 4) [21, 22].

Таким образом, анализ имеющихся данных показывает, что Лодоз не оказывает негативного влияния на симптомы МС. Необходи-

Таблица 1. Метаболические эффекты различных доз ГХТЗ

Биохимический показатель*	Препарат			
	Плацебо	ГХТЗ 3 мг	ГХТЗ 6 мг	ГХТЗ 12,5 мг
Натрий	-1,1	-1,6	0	-0,6
Калий	-0,12	-0,09	-0,02	-0,19**
Магний	0	-0,1	0,02	0,02
Мочевая кислота	-1,2	9,2	10,3	36,8**
Глюкоза	-0,03	0,04	-0,21	0,12

* Изменения в ммоль/л.

** $p < 0,05$.

! В дозе 6 мг/сут ГХТЗ не оказывает отрицательных метаболических эффектов

мо отметить, что это уникальное свойство характерно именно для комбинации бисопролола и ГХТЗ в дозе 6,25 мг и обусловлено следующими факторами:

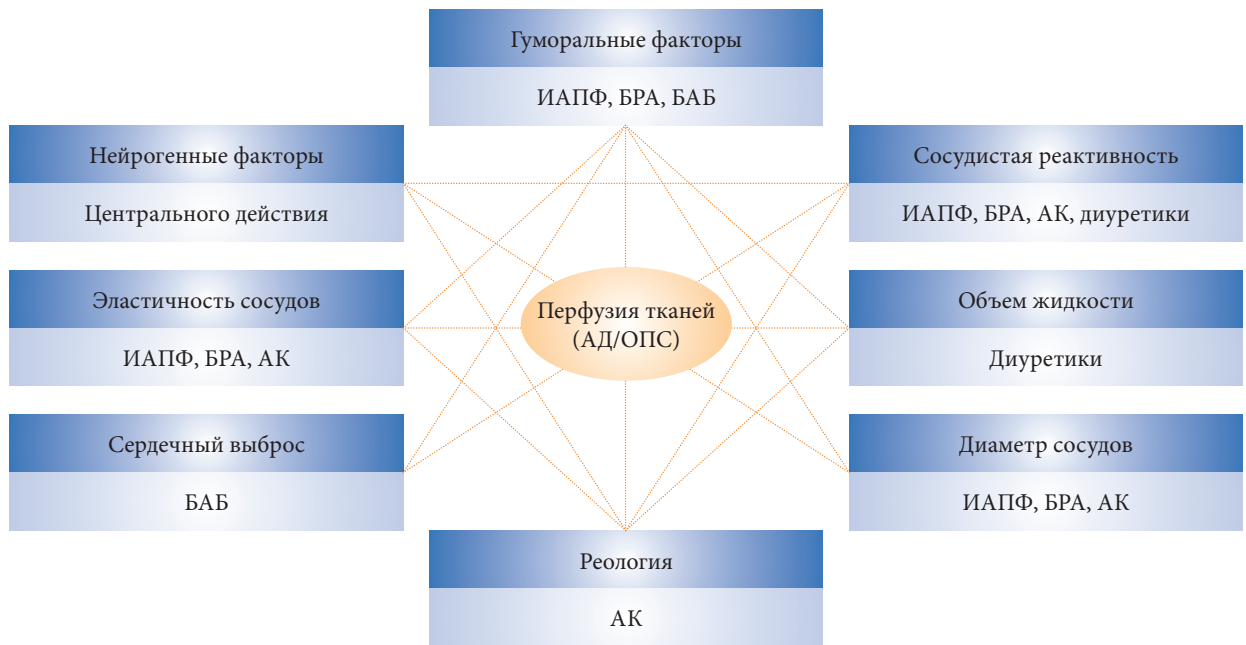
1) по ряду ключевых для антигипертензивного препарата характеристик (кардиоселективность, длительность действия, метаболическая нейтральность и др.) биспролол занимает лидирующие позиции [23];

2) еще задолго до начала полемики по вопросу метаболической безопасности ГХТЗ было показано, что только доза менее 12,5 мг в сутки может считаться метаболически нейтральной (табл. 1) [24]. В основе нарушений углеводного обмена при терапии ГХТЗ лежит гипокалиемический эффект [25], который отсутствует на фоне терапии Лодозом (табл. 2) [10].

Таблица 2. Изменение уровня калия при различных режимах терапии биспрололом и ГХТЗ

ГХТЗ, мг/сут	Биспролол, мг/сут	Изменение уровня калия крови, ммоль/л
0	0	-0,04
	2,5	+0,17
	5	+0,07
	10	+0,12
6,25	0	-0,5
	2,5	Лодоз → +0,03
	5	-0,01
	10	-0,12
25	0	-0,36
	2,5	-0,28
	5	-0,07
	10	-0,23

эндокринология



АД – артериальное давление, ОПС – общее периферическое сопротивление, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы, АК – антагонисты кальция.

Рис. 5. Механизмы повышения артериального давления

Положительное влияние Лодоза на симптомы МС
 Представляется важным ответить на еще один принципиальный вопрос: есть ли необходимость в назначении Лодоза пациентам с МС? Ответ однозначный: такая необходимость есть.
 При МС и ожирении наблюдается гиперактивация не только ренин-ангиотензин-альдостероновой, но и симпато-адреналовой системы, что проявляется увеличением ЧСС. При АГ примерно у 30% пациентов определяется тахикардия и гиперкинетический тип гемодинамики. Другие комбинации, в отличие от Лодоза, не вызывают уменьшения ЧСС (в исследовании ЛОТОС имело место снижение ЧСС на 12,2 уд/мин).
 Многофакторность и «мозаичная» теория патогенеза АГ (рис. 5) предполагает наличие множества различных механизмов повышения АД: активация нейро-гуморальных (ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой) систем, изменение функции эндотелия и микроциркуляции, повышение потребления и/или чувст-

Современный эффективный препарат Лодоз («Никомед») представляет собой комбинацию высокоселективного синтетического бета-1-адреноблокатора (биспролола fumarата) и диуретика (ГХТЗ в фиксированной дозе 6,25 мг). Лодоз выпускается в следующих дозировках: 2,5; 5 и 10 мг биспролола в сочетании с 6,25 мг ГХТЗ, что обеспечивает возможность индивидуального подбора дозы.

вительности к поваренной соли, развитие нефросклероза, снижение эластичности сосудов различного калибра, гипертрофия миокарда и многие другие. У большинства пациентов одновременно действует несколько механизмов подъема АД, в этих случаях сложно выявить доминирование одного из них. По этой причине именно комбинированная терапия, которая позволяет одновременно блокировать несколько механизмов развития АГ, обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и увеличивает число пациентов, которые сразу отвечают на лечение.

Препарат Лодоз является хорошей основой для тройной антигипертензивной терапии и может комбинироваться с ингибитором АПФ, антагонистом рецепторов к ангиотензину II, дигидропиридиновым антагонистом кальция, агонистом имидазолиновых рецепторов.
 Кроме того, Лодоз существенно расширяет возможности использования фиксированной антигипертензивной комбинации у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца и/или хронической сердечной недостаточностью. 🌟

эндокринология

Литература
 → С. 58–59



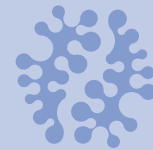
Литература

4. Valensi P, Pariès J, Attali J.R.; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study // *Metabolism*. 2003. Vol. 52. № 7. P. 815–820.
5. Mogensen U.M., Jensen T, Køber L., Kelbæk H., Mathiesen A.S., Dixeln U., Rossing P, Hilsted J, Kofoed K.F. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Subclinical Cardiovascular Disease in Normoalbuminuric Type 1 Diabetic Patients // *Diabetes*. 2012. Apr 12. [Epub ahead of print].
6. Li X., Ren H., Wang Y.Z., Liu Y.J., Yang X.P., Liu J.Q., Xu Z.R. Association of a high ankle brachial index with microvascular diseases of diabetes // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012. Vol. 92. № 4.P. 236–239.
7. Liu X.Y., Dai M., Zheng J., Zhang C.Y., Li K.L., Gao Y.L., Li X.Y., Tang Y.Y., Qian D.J., Wang R.X. Evaluation of left ventricular function and twist in patients with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy by speckle tracking imaging // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012. Vol. 40. № 2. P. 147–152.
8. Maple-Brown L.J., Cunningham J, Zinman B., Mamakeesick M., Harris S.B., Connelly P.W., Shaw J, O’Dea K., Hanley A.J. Cardiovascular disease risk profile and microvascular complications of diabetes: comparison of Indigenous cohorts with diabetes in Australia and Canada // *Cardiovasc. Diabetol*. 2012. Vol. 11. P. 30.
9. Raman R., Gupta A., Krishna S., Kulothungan V., Sharma T. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) // *J. Diabetes Complications*. 2012. Mar 23. [Epub ahead of print].
10. Oakley I., Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature // *AANA J*. 2011. Vol. 79. № 6. P. 473–479.
11. Suarez G.A., Clark V.M., Norell J.E., Kottke T.E., Callahan M.J., O’Brien P.C., Low P.A., Dyck P.J. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005. Vol. 76. № 2. P. 240–245.
12. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Witte D.R., Stevens L.K., Porta M., Fuller J.H.; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 7. P. 1360–1366.
13. Walk D., Wendelschafer-Crabb G., Davey C., Kennedy W.R. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy // *J. Neurol. Sci*. 2007. Vol. 255. № 1–2. P. 23–26.
14. Wendelschafer-Crabb G., Kennedy W.R., Walk D. Morphological features of nerves in skin biopsies // *J. Neurol. Sci*. 2006. Vol. 242. № 1–2. P. 15–21.
15. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J., Hermann R., Kozlova N., Litchy W.J., Low P.A., Nehrdich D., Novosadova M., O’Brien P.C., Reljanovic M., Samigullin R., Schuette K., Stokov I., Tritschler H.J., Wessel K., Yakhno N., Ziegler D.; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
16. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремнинская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005. 512 с.
17. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S., Rathmann W., Haastert B., Döring A., Meisinger C.; KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 3. P. 556–561.
18. Vinik A., Ullal J., Parson H.K., Casellini C.M. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2006. Vol. 2. № 5. P. 269–281.
19. Shotton H.R., Clarke S., Lincoln J. The effectiveness of treatments of diabetic autonomic neuropathy is not the same in autonomic nerves supplying different organs // *Diabetes*. 2003. Vol. 52. № 1. P. 157–164.
20. Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications // *Ann. Intern. Med*. 1980. Vol. 92. № 2. Pt. 2. P. 308–311.
21. Wolthuis R.A., LeBlanc A., Carpentier W.A., Bergman S.A. Jr. Response of local vascular volumes to lower body negative pressure stress // *Aviat. Space Environ. Med*. 1975. Vol. 46. № 5. P. 697–702.

С.В. НЕДОГОДА

Почему можно применять Лодоз у пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома?

1. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1545–1553.
2. Beevers D.G. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9496. P. 1510–1512.
3. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 4. С. 90–98.
4. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Остроумова О.Д. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией. Методическое письмо МЗ РФ. М., 2004.
5. Benetos A., Consoli S., Safavian A., Dubanchet A., Safar M. Efficacy, safety, and effects on quality of life of bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine in elderly patients with systolic hypertension // *Am. Heart J*. 2000. Vol. 140. № 4. P. E11.
6. Neutel J.M., Rolf C.N., Valentine S.N., Li J., Lucas C., Marmorstein B.L. Low-dose combination therapy as first line treatment of mild to moderate hypertension: the efficacy and safety of bisoprolol/6.25 HCTZ versus amlodipine, enalapril and placebo // *Cardiovasc. Rev. Rep*. 1996. Vol. 17. P. 33–45.
7. Page I.H. Pathogenesis of arterial hypertension // *JAMA*. 1949. Vol. 140. № 5. P. 451–458.
8. Prisant L.M., Weir M.R., Papademetriou V., Weber M.A., Adegbile I.A., Alemayehu D., Lefkowitz M.P., Carr A.A. Low-dose drug combination therapy: an alternative first-line approach to hypertension treatment // *Am. Heart J*. 1995. Vol. 130. № 2. P. 359–366.
9. DeQuattro U., Weir M.R. Bisoprolol fumarate/hydrochlorothiazide 6.25mg. A new low-dose option for first-line antihypertensive therapy // *Adv. Ther*. 1993. Vol. 10. № 5. P. 197–206.
10. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R., DeQuattro V.L., Vlachakis N.D., Mroczek W.J., Dukart G., Goldberg J.D., Alemayehu D.,



Литература

С.В. КАКОРИН, Л.Б. КРУГЛЫЙ, А.М. МКРТУМЯН Лечение острого коронарного синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа

- Koury K. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide // Arch. Intern. Med. 1994. Vol. 154. № 13. P. 1461–1468.
11. Frishman W.H., Burris J.F., Mroczek W.J., Weir M.R., Alemayehu D., Simon J.S., Chen S.Y., Bryzinski B.S. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension // J. Clin. Pharmacol. 1995. Vol. 35. № 2. P. 182–188.
 12. Lewin A.J., Lueg M.C., Targum S., Cardenas P. A clinical trial evaluating the 24-hour effects of bisoprolol/hydrochlorothiazide 5 mg/6.25 mg combination in patients with mild to moderate hypertension // Clin. Cardiol. 1993. Vol. 16. № 10. P. 732–736.
 13. Mayaudon H., Chanudet X., Janin G., Madonna O. Comparison of the efficacy of enalapril + hydrochlorothiazide and captopril + hydrochlorothiazide combinations in mild-to-moderate arterial hypertension by ambulatory measurement of blood pressure // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 1995. Vol. 44. № 5. P. 235–241.
 14. Knoll AG, Report MPF/H9503.
 15. Lang H. The results of a large multicentre study comparing low-dose lisinopril-hydrochlorothiazide with the monocomponents // J. Hum. Hypertens. 1991. Vol. 5. Suppl. 2. P. 73–76.
 16. Mancina G., Grassi G. Antihypertensive effects of combined lisinopril and hydrochlorothiazide in elderly patients with systodiastolic or systolic hypertension: results of a multicenter trial // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1997. Vol. 30. № 5. P. 548–553.
 17. CGP 63170. Ciba-Geigy Corporation, 1997.
 18. De Leeuw P.W., Notter T., Zilles P. Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs: a double-blind, placebo-controlled parallel group study // J. Hypertens. 1997. Vol. 15. № 1. P. 87–91.
 19. Castaigne A., Chalmers J., Morgan T., Chastang C., Feldmann L., Guez D. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 MG/indapamide 0.625 MG combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild to moderate hypertension // Clin. Exp. Hypertens. 1999. Vol. 21. № 7. P. 1097–1110.
 20. Sharma A.M., Pischon T., Hardt S., Kunz I., Luft F.C. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis // Hypertension. 2001. Vol. 37. № 2. P. 250–254.
 21. Prisant L.M., Neutel J.M., Papademetriou V., DeQuattro V., Hall W.D., Weir M.R. Low-dose combination treatment for hypertension versus single-drug treatment-bisoprolol/hydrochlorothiazide versus amlodipine, enalapril, and placebo: combined analysis of comparative studies // Am. J. Ther. 1998. Vol. 5. № 5. P. 313–321.
 22. Benetos A., Adamopoulos C., Argyriadis P., Bean K., Consoli S., Safar M. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly // J. Hypertens. Suppl. 2002. Vol. 20. № 1. P. S21–S25.
 23. Cruickshank J.M. The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers // Am. Heart J. 1980. Vol. 100. № 2. P. 160–178.
 24. Jounela A.J., Lilja M., Lumme J., Mörlin C., Hoyem A., Wessel-Aas T., Borrild N.J. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects // Blood Press. 1994. Vol. 3. № 4. P. 231–235.
 25. Zillich A.J., Garg J., Basu S., Bakris G.L., Carter B.L. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // Hypertension. 2006. Vol. 48. № 2. P. 219–224.
 1. Сыркин А.Л., Новикова Н.А., Терехин С.А. Острый коронарный синдром. М.: МИА, 2010. 458 с.
 2. Мазур Н.А., Швец О.В. Острый коронарный синдром. М., 2000. 36 с.
 3. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 4. P. 229–234.
 4. Miettinen H., Lehto S., Salomaa V., Mähönen M., Niemelä M., Haffner S.M., Pyörälä K., Tuomilehto J. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. № 1. P. 69–75.
 5. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moya L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. № 4. P. 1001–1009.
 6. Malmberg K., Rydén L., Efendic S., Herlitz J., Nicol P., Waldenström A., Wedel H., Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year // J. Am. Coll. Cardiol. 1995. Vol. 26. № 1. P. 57–65.
 7. Malmberg K., Rydén L., Hamsten A., Herlitz J., Waldenström A., Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction // Eur. Heart J. 1996. Vol. 17. № 9. P. 1337–1344.
 8. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 7. P. 650–661.
 9. Gustafsson I., Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P.R., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C.T., Waldenström A.; DIGAMI-2 investigatorerne. Metabolic control by means of insulin in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity – secondary publication // Ugeskr. Laeger. 2006. Vol. 168. № 6. P. 581–584.
 10. Nguchu H.K., Joshi M.D., Otieno C.F. Acute coronary syndromes amongst type 2 diabetics with ischaemic electrocardiograms presenting to accident and emergency department of a Kenyan tertiary institution // East Afr. Med. J. 2009. Vol. 86. № 10. P. 463–468.
 11. Cubbon R.M., Abbas A., Wheatcroft S.B., Kilcullen N., Das R., Morrell C., Barth J.H., Kearney M.T., Hall A.S.; EMMACE-2 investigators. Diabetes mellitus and mortality after acute coronary syndrome as a first or recurrent cardiovascular event // PLoS One. 2008. Vol. 3. № 10. P. e3483.