

УДК 616.12-08.331.1-06:616-008.9]-092

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С АССОЦИИРОВАННЫМИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

© 2004 г. И.В. Чеснокова

Воронежский государственный университет

Данная статья является обзором литературы по проблеме фармакотерапии артериальной гипертензии. В ней приводятся последние международные (ОНК VII, JNC VII) и отечественные (ДАГ I) рекомендации по медикаментозной коррекции первичной артериальной гипертензии, а также перечисляются основные группы препаратов, являющиеся препаратами “первого ряда” в терапии данной патологии и их рекомендуемые комбинации. Анализируются данные фармакоэпидемиологического исследования соответствия реальной врачебной практики современным рекомендациям по фармакотерапии. Более детально рассматривается проблема терапии артериальной гипертензии у лиц с сопутствующим метаболическим синдромом. Прослеживается эволюция взглядов на антигипертензивную терапию у данной категории пациентов.

Фармакотерапия артериальной гипертензии (АГ) до настоящего времени остается нерешенной проблемой современной клинической медицины.

Основу для рационального терапевтического подхода к этой проблеме заложили работы Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова, в которых были вскрыты основные звенья патогенеза АГ. Это – центральные механизмы регуляции артериального давления (АД), включающие кору головного мозга и подкорковые вегетативные центры, гипофиз-адреналовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы. Теория, базирующаяся на принципах патогенетического подхода к развитию и прогрессированию АГ, разработанных А.Л. Мясниковым, стала отправной точкой для современной концепции фармакотерапии АГ [1].

Первичной целью лечения больного с АГ признано “максимальное уменьшение на длительное время общего риска сердечно-сосудистого заболевания и смерти от него” [2]. Это подразумевает наряду с воздействием непосредственно на повышенное АД влияние на все выявленные обратимые факторы риска (в том числе на ожирение, дислипидемию и гипергликемию) и лечение ассоциированных клинических состояний [3, 4, 5].

АГ является самым распространенным хроническим заболеванием, для лечения которого имеется большое количество эффективных лекарственных средств (ЛС). В 2000 г. в списке прилагаемых гипотензивных препаратов в докладе ДАГ I [6] указывалось 50 наименований. За последнее десятилетие был сформирован спектр препаратов, относящихся к пре-

паратам “первого ряда” в терапии АГ. Это – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК), α -адреноблокаторы, диуретики, блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АТ1-рецепторов), препараты центрального действия [6, 7]. В настоящее время общепризнана целесообразность комбинированной терапии АГ [8]. Рекомендуются низкодозовые комбинации в качестве тактики “первого выбора”. Установлены следующие рациональные комбинации гипотензивных препаратов: диуретик + β -адреноблокатор, диуретик + иАПФ, β -адреноблокатор + АК (дигидропириновый) [9, 10, 11].

В мае 2003 г. были представлены новые рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ – JNC VII [12], в которых также поддерживается принцип комбинированной терапии АГ. Новым явилось выделение тиазидных диуретиков (ТД), как препаратов “первого ряда” в лечении АГ. При несложной АГ рекомендуется назначать ТД в виде монотерапии или с препаратами других групп. В предыдущих рекомендациях для начала антигипертензивной терапии была предложена комбинация ТД + β -адреноблокатор [13].

Тем не менее, хорошо известно, что в реальной клинической практике эффективный контроль АД достигается далеко не всегда и не более чем у 1/3 пациентов [14]. В РФ в 2001 г. было проведено фармакоэпидемиологическое исследование реальной врачебной практики лечения больных с АГ и ее со-

ответствия современным рекомендациям по фармакотерапии [15]. Было установлено, что основу назначений больным АГ составляют 4 класса препаратов: иАПФ (эналаприл, каптоприл, лизиноприл) – 32% от всех назначений; β -адреноблокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол) – 27%; диуретики (гипотиазид, индапамид) – 22%; АК (верапамил, нифедипин, дилтиазем и их пролонгированные формы) – 15%. При мягкой и умеренной гипертензии врачами проводится монотерапия. Комбинированной терапии отдается предпочтение у больных более тяжелой АГ и при наличии органических нарушений. Наиболее привержены врачи к применению комбинации иАПФ + диуретик и β -адреноблокатор + диуретик. Такая тактика антигипертензивной терапии находится в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ [6, 9, 12].

В исследованиях последних лет намечается тенденция к изучению и оценке роли сопутствующих факторов риска в формировании трудно корригируемой АГ [16, 17, 18, 19]. Одними из таких факторов признаны нарушения углеводного и липидного метаболизма. В клинической практике эти нарушения тесно связаны друг с другом, что позволило ряду авторов внести понятие “метаболический синдром” (МС), в который наряду с АГ включены гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия [20, 21, 22, 23, 24].

При чем, как было показано в одном из эпидемиологических исследований (TBPS), проведенном в Текумсе (США), гиперинсулинемия выявляется не только при выраженном повышении АД, но и у части лиц с пограничной гипертензией [20]. Имеются немногочисленные популяционные исследования, в которых установлено, что у лиц без АГ в семейном анамнезе, перед развитием гипертензии удается выявить тенденцию к увеличению уровня инсулина в сыворотке крови, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидотеинемия [25]. Проведенный мета-анализ данных о 5858 больных АГ показывает, что корреляционная связь между уровнем инсулина в крови и АД имеется, но она меняется в зависимости от гормонального и расового статуса [26].

В связи с вышеизложенным возникает вопрос, что следует рассматривать как первичное звено: инсулинорезистентность и гиперинсулинемию или гипертензию? Как показывают исследования [27, 28] у больных с “чистой” АГ уже в возрасте 40-50 лет при наличии гиперинсулинемии метаболические расстройства представляют очень сложное сочетание 6-8 нарушений у одного и того же больного. Эти нарушения в пределах сочетания (кластера) факторов риска взаимосвязаны друг с другом подобно “порочному

кругу”, в котором неблагоприятные изменения одного звена ведут к ухудшению состояния другого. Взаимосвязь гиперинсулинемии и АГ настолько прочна, что при выявлении у больного высокой концентрации инсулина в плазме крови. Можно прогнозировать у него в скором времени развитие АГ [29].

Патогенетическая зависимость между этими двумя факторами просматривается прежде всего в стимуляции симпатической нервной системы еще на стадии “преддиабета” [30], что осуществляется через гетерологичную десентизацию не только инсулиновых, но и адренергических рецепторов [31], и приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови. Повышенный уровень инсулина в крови может привести к повышению АД путем нарушения внутриклеточного транспорта катионов. Инсулин блокирует активность $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ и $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++} - \text{ATPase}$, при этом повышается внутриклеточное содержание ионов натрия и кальция и увеличивается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к прессорным эффектам норадреналина и ангиотензина II [32, 33].

Изучение патогенетических механизмов повышения АД при развитии МС позволяет искать правильные пути фармакологической коррекции комплексных нарушений. В том числе и повышенного АД, коррекция которого не должна утяжелять течение других составляющих МС [34, 35]. ВОЗ рекомендует проводить подбор антигипертензивной терапии на основе стратификации больных по риску развития сердечно-сосудистых осложнений [36]. При этом наличие у больных нарушений углеводного и жирового обмена сразу помещает данную категорию пациентов в группы с высоким и очень высоким риском. Этой проблеме были посвящены симпозиум под названием “Является ли гипертензия обменным заболеванием?” на 14-м конгрессе Европейского общества кардиологов (Барселона, 1992) [37] и сателлитный симпозиум на 6-й Европейской конференции по гипертензии (Милан, 1993) [38]. В результате были сделаны следующие выводы:

1. МС нужно рассматривать как комплекс нарушений обмена веществ, способствующих развитию эссенциальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС) и инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД).

2. В случае необходимости применения антигипертензивных препаратов у инсулинорезистентных больных, предпочтение должно отдаваться тем препаратам, которые не приводят к ухудшению тканевой чувствительности к инсулину, толерантности к углеводам или положительно влияют на эти показатели. Такими препаратами были названы иАПФ,

селективные α -адреноблокаторы, АК.

Сравнительные исследования показали, что при одинаковом гипотензивном действии α -адреноблокаторы и иАПФ оказывают слабopоложительное, АК – нейтральное, а β -адреноблокаторы и диуретики – отрицательное влияние на другие компоненты метаболического синдрома [39].

Следует отметить, что β -адреноблокаторы и диуретики, которые, как отмечалось выше, входят в препараты “первого ряда” в терапии АГ, изначально не рекомендовались к применению у больных с повышенным АД, являющимся компонентом МС. Это объяснялось тем обстоятельством, что длительный прием этих препаратов приводит к нарушениям углеводного и липидного метаболизма [40, 41]. Данные группы препаратов маскируют проявления гипогликемии из-за снижения секреции инсулина, опосредуемой через β -адренорецепторы [42]. Таких отрицательных свойств лишены кардиоселективные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности биспролол, небиволол и метопролол, которые рекомендуется назначать при сочетании АГ с другими ассоциированными клиническими состояниями, в том числе и с МС [43].

Тем не менее, приоритет в фармакологической коррекции АГ у больных с МС, несомненно, принадлежит классам иАПФ и АК [44, 45]. В исследовании HOPE [46] была продемонстрирована способность иАПФ рамиприла предупреждать возникновение осложнений у больных с атеросклеротическим заболеваниями сосудов и их эквивалентом – МС. Но оставался открытым вопрос, распространяются ли эти данные на другие иАПФ. Исследование EUROPA [47] изучало эффективность иАПФ периндоприла. Было показано, что этот препарат также положительно влияет на липидный обмен и сделан вывод о наличии подобного эффекта и у других препаратов данного класса.

Однако проблему подбора рациональной терапии АГ для больных с наличием МС нельзя считать решенной, так как имеются данные, что у больных с нарушением липидного метаболизма снижается чувствительность к гипотензивному действию иАПФ, в частности эналаприла [48].

В последние годы в клиническую практику активно внедряется новая группа антигипертензивных препаратов. Это новое поколение препаратов центрального действия – агонисты имидазолиновых рецепторов, основным представителем которых является моксонидин (физиотенз). Препарат дает минимальное число побочных эффектов в сравнении с антигипертензивными средствами центрального действия первого поколения (клонидин, гуанфацин),

у него отсутствуют феномен “ускользания гипотензивного эффекта” и синдром отмены. Моксонидин положительно влияет на метаболические процессы, что позволяет рекомендовать его применение при АГ с сопутствующей патологией (сахарный диабет, дислипидемии) [49, 50]. Накоплен определенный опыт применения препарата у больных АГ в сочетании с МС [51]. При этом отмечалось достоверное снижение систолического и диастолического АД, улучшение других гемодинамических параметров, а также положительные изменения в липидном спектре плазмы крови и липидном обмене [51, 52]. В частности, была снижена инсулинорезистентность, которая является единым связующим звеном при сочетании таких факторов, как АГ, ожирение, дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе [53].

Таким образом, воздействие на основное звено в патогенезе МС – инсулинорезистентность, может оказать положительное влияние и на другие компоненты МС, в том числе на АГ. В одном из исследований было показано, что назначение бигуанида метформина (препарат повышающий тканевую чувствительность к инсулину) страдающим гипертензией недиабетикам с нормальной массой тела понижало АД. При этом у данной категории больных уменьшалась гиперинсулинемия и увеличивалась тканевая чувствительность к инсулину, происходила коррекция липидного спектра сыворотки крови [54]. Однако, вопрос о назначении препаратов антидиабетического действия лицам, не имеющим клинических проявлений ИНСД, находится в стадии изучения, поэтому в настоящее время они не могут быть рекомендованы для широкого клинического применения. К тому же по данным других исследователей [55, 56] их влияние на другие компоненты МС, кроме углеводного метаболизма, выражено незначительно. Это согласуется с результатами исследования UKPDS, где показано, что снижение инсулинорезистентности при применении метформина несомненно полезно, но не решает проблемы сердечно-сосудистых осложнений у больных с сочетанием ИНСД и ожирения [57].

В связи с этим предлагается другой подход к комплексной коррекции нарушений, возникающих при МС: сочетание гиполипидемических и гипотензивных препаратов [58]. В данном исследовании сочетание симвастатина с индапамидом и фенофибрата с атенололом привело более чем к 2-х кратному, а сочетание периндоприла с аторвастатином и атенолола с симвастатином к 3-х кратному снижению уровня суммарного коронарного риска за счет замедления дальнейшего прогрессирования атеросклероза. Однако, это не позволило решить проблему ме-

дикаментозного воздействия на инсулинорезистентность, являющуюся пусковым звеном всего МС.

Таким образом, проблему фармакологической АГ у больных с сопутствующими метаболическими нарушениями нельзя считать в настоящее время полностью решенной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Идеи А.Л. Мясникова в фармакотерапии гипертонической болезни на рубеже веков/ Л.И. Ольбинская, Е.А. Железных// ТОП-Медицина.- 1999.- Т. 8, № 5.- С. 7-10.*
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension/ / J. Hypertens.- 2003.- Vol.21.- P. 1011-1053.
3. Hypertension: Our major challenges/ *E. D. Frochlich* // Hypertension.- 2001.- Vol. 38, N. 5.- P. 990-991.
4. Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure / *R. J. Glynn, G. G. L'Italien, H. D. Sesso, E. Jackson, J. Buring* // Hypertension.- 2002.- Vol.39, N 1.- P. 105-110.
5. Risk factors influencing in hypertensive patient followed-up for 25 years: Abstr. 14th Scientific Meeting of the Inter-American Society of Hypertension/*O. Roman, G.Cuevas, M. Bedilla, M.A. Valenzuela, E. Curnsille, L. Valverde* // Hypertension.- 2000.- Vol. 37, N 3.- P. 1036.
6. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации/Первый доклад экспертов Научного общества по изучению артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ 1)// РМЖ. - 2000.- Т. 8, № 8(109).- С. 318-346.
7. Фармакотерапия артериальной гипертензии/*Г.Г. Арабидзе, Гр. Г. Арабидзе* // Тер. арх.- 1997.- № 8.- С. 80-85.
8. Эволюция комбинированной антигипертензивной терапии: от многокомпонентных высокодозовых свободных комбинаций до низкодозовых фиксированных комбинаций как средств первого выбора / *Ж.Д. Кобалова* // РМЖ. - 2001.- Т.9, № 18.- С. 789-794.
9. World Health Organization-International Society of Hypertension. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines subcommittee/ / *J. Hypertension.- 1999.- N 17.- P. 151-181.*
10. Combination Drug Therapy for Hypertension/*L.H. Ople, F.H. Messerli.- New-York: Authors Publishing House, 1997.- 173 p.*
11. Low dose combinations in the treatment of hypertension: theory and practice/ *M.N. Kalpan*// J. Hym. Hypertens.- 1999.- N. 13.- P. 707-710.
12. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNS VII report// *JAMA.- 2003.- Vol. 289.- P. 2560-2572*
13. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. The JNS VI report// *Arch. Intern. Med.- 1997.- Vol. 157.- P. 2413-2446.*
14. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the “rule of halves” still valid / *P. Marques-Vidal, J. Tuomileho* // J. Hym. Hypertens.- 1997.- N 11.- P. 213-223.
15. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИ-ФАГОР)/ *М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов*// Кардиология.- 2003.- № 11.- С. 23-26.
16. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease?/ *M.R. Law, N. J. Wald, S.G. Thompson* // BMJ.- 1994.- Vol. 308.- P. 367-373.
17. The effects of blood pressure lowering in individual with cerebrovascular disease: an overview of randomized controlled trials /*A. Roders, B. Neal, S. Mac Mahon* // Neurol. Rev. Int.- 1997.- N 2.- P. 12-15.
18. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial/ *J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton, D. Wentworth* // Diabetes Care.- 1993.- N 16.- P. 434-444.
19. The verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidon on carotid intima-media thickness/ *A. Zanchenti, E. Agabiti-Rosei, C. Dal Palu et al.*// J. Hypertens.- 1998.- N 16.- P. 1667-1676.
20. Role of insulin resistance in human diseases/ *G.M. Reaven* // Diabetes.- 1988.- Vol. 37.- P. 1595-1607.
21. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома/ *Ю.В. Зимин*// Кардиология.- 1998.- № 6.- С. 71-81.
22. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией/ *Р.Г. Оганов, Н.В. Петрова, И.Н. Мамедов, В.А. Метельская* // Тер арх.- 1998.- № 12.- С. 19-23.
23. Role of insulin resistance in human diseases/ *G.M. Reaven* // Diabetes.- 1988.- Vol. 37.- P. 1595-1607.
24. Особенности течения артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями/ *В.С. Задионченко, С.Б. Хруленко* // Рос. кардиол. ж.- 2001.- № 1.- С. 8-12.
25. The relationship of hyperinsulinemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and

in non-diabetic subjects/ *L.K. Niskamen, M.I. Uusitupa, K. Pyorala* // *J Hym Hypertens.*- 1991.- N 5.- P. 155-159.

26. Blood pressure increase with impaired glucose tolerance in young adult American blacks/ *B. Falner, K. Sheriff, A.E/ Sumner, K. Kushner* // *Hypertension.*- 1999.- Vol. 34, N 5.- P. 1186-1190.

27. New aspects of insulin resistance in hypertension /*K. Rett, M. Wickmayr, H. Mehnert* // *Eur. Heart J.*- 1994.- N 15 (Suppl.).- P. 78-81.

28. Insulin and blood pressure in the Sun Antonia Heart Study: A review/ *S.M. Huffner* // *Cardiovasc. Risk Factors.*- 1993.- N 1.- P. 18-27.

29. Проблема артериальной гипертензии при сахарном диабете / *Шестакова М.В.* // *Кардиология.*- 1999.- № 6.- С. 59-64.

30. Гипертоническая болезнь / *Е.Е. Гогин.* - М., 1997.- 215 с.

31. К вопросу о связи между адренорецепцией клеточных мембран и инсулинемией у больных гипертонической болезнью при лечении антагонистами кальция/ *И.Г. Длусская, Р.И. Стрюк, И.П. Бобровницкий* // *Эксперим. и клин. фармакол.*- 1995.- № 6.- С. 49-51.

32. Microvascular function in human diabetes/ *J.E. Tooke* // *Diabetes.*- 1995.- Vol.44.- P. 721-726.

33. Функциональное состояние клеточных мембран у больных ГБ с гипер- и нормоинсулинемией / *Р.И. Стрюк, Ю.К. Токмачев, И.Г. Длусская* // *Кардиология.*- 1997.- № 10.- С. 34-37.

34. Патогенез артериальной гипертензии в рамках метаболического синдрома / *А.С. Рязанов, А.А. Араке-ляни, А.П. Юренев* // *Тер. Арх.*- 2003.- № 3.- С. 86-88.

35. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and simpatoadrenal system/ *G. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg* // *N. Engl. J. Med.*- 1996.- Vol. 343.- P. 374-381.

36. World Health Organization Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens.*- 1999.- N 17.- P. 151-183.

37. Proceedings of a Satellite Symposium to the 14-th Congress of the European Society of Cardiology // *Am. Heart J.*- 1993.- Vol. 125.- P. 1485-1546.

38. Proceedings of a Satellite Symposium held during the 6th European Meeting on Hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1994.- N 24(Suppl).- P. 1-42.

39. Артериальная гипертензия и сопутствующие заболевания / *Л. Хансон.* - М., 1998.- 243 с.

40. Антигипертензивная терапия у больных сахарным диабетом / *Б.Я Зонис* // *РМЖ.* - 1998.- № 9.- С.548-543.

41. Гипертоническая болезнь: индивидуальный подход к выбору терапии / *Н.А. Мазур* // *РМЖ.* - 1997.- № 9.- С.588-593.

42. Эффективность и безопасность различных β-

блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией, сопутствующим сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких / *В.Г. Кулес, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев* и др. // *Тер.- арх.*- 2003.- Т.75, № 8.- С. 43-47.

43. Клинические и метаболические эффекты кардиоселективных β-адреноблокаторов небиволола и метопролола у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / *В.И. Маколкин, О.О. Ахмедова, В.И. Бувальцев* и др. // *Кардиология.*- 2003.- № 2.- С. 40-43.

44. Стратификация больных с артериальной гипертензией и выбор антигипертензивной терапии / *Б.Я. Зонис, Н.И. Волкова* // *Кардиология.*- 2000.- № 3.- С. 20-24.

45. Российское исследование по оценке эффективности и безопасности ингибитора ангиотензин-превращающего фермента квинаприла у больных артериальной гипертензией / *Ю.А. Карпов, А.Д. Деев* // *Кардиология.*- 2003.- № 6.- С. 28-32.

46. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators Effects of an angiotensin-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients / *N. Engl. J. Med.*- 2003.- Vol. 342.- P. 145-153.

47. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial the EURO-study // *Lancet.*- 2003.- Vol. 65, N 4.- P. 342-351.

48. Характер сосудистых поражений и чувствительность к гипотензивной терапии у больных АГ с ожирением и базальной гиперинсулинемией / *Е.М. Евсиков, В.А. Люсов, О.А. Байкова* и др. // *Рос. кардиол. ж.*- 2001.- № 1.- С. 13-19.

49. Агонисты имидазолиновых рецепторов в практике лечения гипертонической болезни / *Л.И. Ольбинская, Ю.В. Боченков, И.Л. Алексеева* // *Тер. арх.*- 1998.- № 2.- С. 86-88.

50. Новое поколение препаратов центрального действия в лечении артериальной гипертензии – агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин (физиотенз) / *А.И. Мартынов, О.Д. Остроумова, В.И. Мамаев* // *Рос. кардиол. ж.*- 2000.- № 4.- С. 36-40.

51. Опыт применения моксонидина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом / *Э.Р. Сыртланова, Л.Т. Гильмутдинова* // *Кардиология.*- 2003.- № 3.- С. 33-35.

52. Влияние антагониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на состояние микроциркуляции и функцию почек у больных АГ и СД 2-го типа /

В.В. Трусов, К.В. Аксенов // Кардиология.- 2003.- № 9.- С. 44-48.

53. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией / *Р.Г. Органов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов, В.А. Метельская* // Тер. арх.- № 12.- С. 19-23.

54. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors / *K. Landin, L. Tengborn, U. Smith* // J. Intern. Med.- 1991.- Vol. 229.- P. 181-187.

55. Insulin resistance / *A. Krentz* // Br. Med. J.- 1996.- Vol. 313.- P. 1385-1389.

56. Новый взгляд на некоторые аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний / *А.М. Мкртумян* // Материалы сателлитного симпозиума. 4-й Всероссийский съезд кардиологов.- М, 1999.- С. 43-45.

57. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in patients with type 2 diabetes (UKPD 34)/ \UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet.- 1998.- Vol. 352.- P. 854-865.

58. Перспективы коррекции проявлений метаболического синдрома / *М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, О.В. Косматова* и др.// Кардиология.- 2003.- № 3.- С. 13-19.