

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОМ АНГИОТЕНЗИН ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И САРТАНОМ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

И.В.Караулько, Аль-Масри Хуссан Абдулькарим, А.В.Галушкина, Л.М.Смирнова

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Филиал УЗ «ГЦГП» поликлиника №5

На амбулаторном этапе лечения наблюдалась группа больных артериальной гипертонией III ст. с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, получающая комбинированную гипотензивную терапию Лизоретином и Пресартаном. В течение 10-месячного наблюдения у больных получен кардио- и нефропротекторный эффекты и достигнут целевой уровень АД.

Ключевые слова: гипотензивная терапия, артериальная гипертония, целевой уровень артериального давления, кардиопротекция, нефропротекция.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) занимает одно из центральных мест в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), прогрессировании кардиоваскулярных заболеваний и развитии сосудистых катастроф. Ключевой гормон РААС – ангиотензин II – имеет большое самостоятельное значение в повреждении органов-мишеней при АГ, способствуя вазоконстрикции, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию артериальных сосудов и миокарда, развитию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и других ассоциированных с АГ нарушений [4].

Особое значение в кардиологии имеет такая проблема, как почечная дисфункция. Сердечно-сосудистые заболевания весьма неблагоприятно отображаются на состоянии почек. Именно АГ является одной из основных причин развития нефропатии. В свою очередь, нефропатия существенно усугубляет течение АГ и ухудшает возможности контроля артериального давления (АД). Тесные взаимосвязи патологии почек с кардиоваскулярными проблемами обуславливают тот факт, что главной причиной смертности нефрологических пациентов является не сама почечная недостаточность, а сердечно-сосудистые осложнения [6].

Соответственно, раннее и эффективное лечение АГ предупреждает формирование почечной дисфункции, замедляет ее прогрессирование, что, в свою очередь, уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. И в этом отношении незаменимыми являются антигипертензивные препараты, главной мишенью которых является РААС [1, 4]. Блокада РААС влияет не только непосредственно на АД, но также и на другие неблагоприятные патофизиологические механизмы, такие как эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов и миокарда, поражение органов/тканей-мишеней.

Большинство (не менее двух третей) больных АГ для достижения целевых уровней АД нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии – двух и более препаратов разных классов (ALLHAT, HOT). Комбинированная терапия незаменима в случаях резистентной к лечению АГ [1] и при АГ у больных высокого риска и очень высокого риска – в качестве стартовой стратегии ведения больных (European Society of Hypertension, ESH and European Society of Cardiology, ESC по ведению АГ, 2007, 2010) [7, 9].

По поводу оптимальных антигипертензивных препаратов и комбинаций конкретные рекомендации не даются, поскольку принципиально важным для снижения сердечно-сосудистого риска и улучшения прогноза больно-

го является достижение целевых уровней АД, и не имеет значения, с помощью каких именно препаратов или комбинаций препаратов выполнена эта задача. В рекомендациях ESH/ESC (2007) указывается, что основная польза антигипертензивной терапии заключается в снижении АД *per se*, поэтому для начала и поддержания антигипертензивной терапии в виде моно- или комбинированной терапии можно использовать пять основных классов антигипертензивных препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), тиазидные диуретики и β -адреноблокаторы. Однако существует ряд состояний, при которых доказана польза применения отдельных групп препаратов перед другими, поэтому при выборе стратегии лечения необходимо ориентироваться на целый ряд факторов, в том числе наличие сопутствующей патологии, а также степень поражения органов-мишеней [4, 9].

В настоящее время в клинической практике широко используются две группы ингибиторов РААС – иАПФ и БРА – сартаны.

Сартаны так же, как и иАПФ, относят к препаратам первой линии в лечении пациентов с АГ, наряду с АК, диуретиками, β -адреноблокаторами. Это обусловлено тем, что сартаны доказали свою эффективность не только в плане снижения АД, но и в возможности предотвращать или замедлять поражение органов-мишеней и снижать риск неблагоприятных исходов, в том числе и смертельных [5].

Имеет ли смысл использовать комбинацию иАПФ и БРА, учитывая мощную доказательную базу, подтверждающую органопротективные свойства препаратов обеих групп? Суммируются ли их органопротективные эффекты и будет ли способствовать такая комбинация лучшим результатам лечения, в том числе и нефропротекции?

До недавних пор такая комбинация рассматривалась как некорректная, учитывая схожесть механизмов действия иАПФ и БРА, а препараты обеих групп считали взаимозаменяемыми, если в этом возникала необходимость (так, БРА обычно рекомендовались в случае плохой переносимости иАПФ). Но иАПФ и БРА имеют разные точки приложения в своем действии на РААС и отличаются своими плейотропными эффектами.

В настоящее время недопустимо рассматривать БРА как альтернативный иАПФ класс препаратов, использующийся при невозможности применять иАПФ. Сартаны не только имеют большое самостоятельное значение

в лечении АГ, но и продемонстрировали ряд преимуществ перед иАПФ, особенно в отношении нефропротективных свойств [4, 5].

Большинство экспертов считают, что, с точки зрения органопротекции, комбинация иАПФ и БРА является весьма перспективной. Теоретически это обосновывается более полным и надежным ингибированием нежелательных эффектов ангиотензина II в органах и тканях, предотвращением избыточного повышения содержания ангиотензина II в крови, увеличением продукции NO, метаболическими эффектами препаратов и другими благоприятными свойствами. С одной стороны, БРА позволяют избежать постепенного «ускользания» эффекта блокады РААС, свойственного иАПФ; с другой стороны, фармакологические эффекты иАПФ опосредуются не только влиянием на РААС, но и торможением деградации брадикинина. Таким образом, при комбинировании иАПФ и БРА следует говорить не только о дублировании их фармакодинамических механизмов, но и о комбинентарном действии препаратов с учетом их различий. Поэтому логично предположение, что добавление БРА к иАПФ, особенно у больных высокого сердечно-сосудистого риска, способно обеспечить более выраженную, чем при монотерапии этими препаратами, защиту сосудов и органов/тканей-мишеней, а также окажет дополнительный антигипертензивный эффект, что также будет способствовать улучшению исходов [4, 5].

Было проведено много проспективных исследований, таких как CHARM-Added, ValHeFT, E.L., CALM (2000), Y.H. Huang et al. (2003 г), COOPERATE (2003), P. Kincaid-Smith et al. (2004), LORD (2004), Gillespie et al. (2005), R. Scaglione et al. (2005), G. Cice et al. (2005), Y. Kanno et al. (2006), IMPROVE (2006), D.B. Matchar et al. (2008), R. Kunz et al. (2008), по сочетанному применению иАПФ и сартанов (рамиприл и лозартан, кандесартан и трандолаприл, фозиноприл и лозартан, лизиноприл и лозартан), в которых показано уменьшение смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений, снижение риска развития сахарного диабета 2 типа независимо от антигипертензивного эффекта, уменьшение экскреции альбумина и уровня креатинина у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, снижение общей смертности на 20,2%, сердечно-сосудистой смертности – на 20,9% и риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на 44,9%, а также нефропротективные преимущества таких комбинаций [6, 7, 8].

Однако окончательный ответ на вопрос о необходимости комбинированного лечения иАПФ и сартанами внесло исследование ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, 2008), которое было спланировано с целью изучить клиническую эффективность и безопасность стратегии двойной блокады РААС – с помощью иАПФ рамиприла и БРА телмисартана. Этот масштабный проект охватил 32 страны мира, более 700 лечебных центров, свыше 25 тыс. пациентов с периодом наблюдения более 5,5 лет.

Авторами этого анализа [10] был сделан вывод, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском телмисартан столь же эффективен в предупреждении прогрессирования почечной дисфункции, как и рамиприл. Комбинированная терапия этими препаратами, хотя и уменьшала протеинурию в большей степени, чем монотерапия, в целом ухудшала почечные исходы по сравнению с монотерапией. Такие противоречивые результаты оказались неожиданными для ученых, ведь ранее неоднократно было доказано, что лечение, обеспечивающее уменьшение протеинурии, обязательно положительно сказывается на исходах, в том числе сердечно-сосудис-

тых; поэтому полученные данные требуют подтверждения в других исследованиях, заключают J.F.E. Mann et al [10].

Таким образом, в исследовании ONTARGET были получены четкие подтверждения того, что сартаны не уступают иАПФ по своим антигипертензивным и органопротективным возможностям. Однако предположение о дополнительных преимуществах комбинированного применения этих двух ингибиторов РААС не оправдалось.

В чем причина таких результатов? В настоящее время этот вопрос широко обсуждается экспертами.

Возможно, использование комбинации иАПФ и БРА имело место у пациентов с тяжелым необратимым поражением почек, поэтому и не выявлено клинического эффекта.

Кроме того, в группе комбинированной терапии использовались полные дозы обоих препаратов, хотя в реальной практике обычно рекомендуется начинать лечение с низкодозовых комбинаций. Полные суточные дозы двух препаратов привели к более выраженному антигипертензивному эффекту, чем при монотерапии одним из них, но и к худшей переносимости. Относительно низкие исходные показатели АД заведомо повышали риск развития гипотензии на фоне приема более сильных антигипертензивных препаратов.

И, наконец, годовое снижение скорости клубочковой фильтрации во всех трех ветвях терапии было менее выраженным, чем ожидаемое у здоровой популяции в данной возрастной группе. Терапия имела преимущества у широкого спектра пациентов с разными группами риска.

Таким образом, масштабные научные программы, посвященные изучению преимуществ длительного и мощного угнетения РААС, в том числе комбинациями иАПФ и БРА, продолжающихся и в ближайшие годы, должны представить новые интересные данные о возможностях использования таких стратегий лечения.

Материалы и методы

Нами на базе поликлиники № 5 наблюдалась группа больных АГ III ст., р.4 в количестве 20 человек, 10 мужчин и 10 женщин в возрасте старше 60 лет (61-77 лет). Анамнез заболевания у них был от 10 до 27 лет, у 1/4 был перенесенный инфаркт миокарда, у всех были признаки ХСН II А – II Б ст. Из сопутствующих заболеваний у 10 больных отмечена ХОБЛ I – II ст., у одного – ревматоидный полиартрит, у одного – язвенная болезнь 12-перстной кишки вне обострения. Эта группа больных принимала различные гипотензивные препараты и их сочетания (иАПФ, АК, АК + диуретик, иАПФ + диуретик – «Лизоретик»).

Достичь целевого уровня АД не удавалось. Исходное АД у этой группы больных было САД= 202,5 ± 15,9 и ДАД= 108,3 ± 15,2 мм рт.ст. Было решено назначить этим больным комбинированную терапию Лизоретиком 20+12,5 (лизиноприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) утром и Презартан (лозартан) в дозе 100 мг вечером.

Исходно всем больным были проведены следующие обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, креатинфосфокиназа – КФК, полная липидограмма – общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), ЭКГ, доплер – ЭХО – КГ.

Контрольное исследование больных проводилось через 5 месяцев (общеклиническое обследование) и через 10 месяцев (общеклиническое обследование + доплер – ЭХО – КГ) на фоне приема вышеуказанной комбинированной терапии. Цифры АД рассчитывались по показа-

телям измерения офисного давления. Для уточнения нефропротекторного действия у всех больных была рассчитана скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта – Гаулта исходно и в процессе лечения.

Параллельно наблюдались следующие группы больных:

1) АГ III ст., р.4 (21 человек), сходная по полу и возрасту, имевшая исходные цифры САД= 180,8 ± 4,8 и ДАД= 100,0 ± 1,8 мм рт.ст., которая получала только Лизоретик в дозе 20+12,5 мг/сутки;

2) АГ II ст., р.3 (26 человек) – с исходным САД= 151,5 ± 3,5 и ДАД= 95 ± 2,5 мм рт.ст., получавшая Лизоретик в дозе 10+12,5 мг/сутки;

3) АГ II ст., р.3 (10 человек) – с исходным САД= 161,6 ± 2,33 и ДАД= 96,6 ± 3,1 мм рт.ст., получавшая Презартан в дозе 100 мг/сутки.

Группа больных, получавших Лизоретик, наблюдалась нами в течение 2 месяцев и результаты наблюдения были изложены ранее [2]. Затем через полгода (т.е. через 8 месяцев от начала исследования) у больных АГ III ст., р.3 (15 человек) была произведена доплер – ЭХО – КГ [3].

Результаты и обсуждение

У всех наблюдаемых больных достигнуты целевые уровни АД: у больных АГ II ст., р.3, принимавших Лизоретик – через месяц, а принимавших Презартан – через 5 месяцев; у больных АГ III ст., р.4, принимавших Лизоретик – через 2 месяца; принимавших комбинированную терапию – через 10 месяцев (таблица 1).

Как видно из полученных данных, исходные цифры АД в группах с АГ III ст., р.4 достоверно не различались между собой, также как в группах с АГ II ст., р.3 (р > 0,2).

У больных, получавших Лизоретик, удалось достичь целевого уровня АД уже через 2 месяца после приема препарата, АД оставалось на том же уровне в течение последующего полугодия. У больных, получавших Презартан, целевой уровень был достигнут через 5 месяцев, а при комбинированной терапии только через 10 месяцев. Следует отметить, что комбинированная терапия была назначена нами группе больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском и самым высоким исходным уровнем САД и ДАД. Все больные, получающие комбинированную терапию, переносили прием препаратов хорошо, никаких побочных эффектов отмечено не было.

У больных с АГ III ст., р.4, принимавших Лизоретик, исходно и через 8 месяцев были изучены гемодинамические показатели по данным доплер-ЭХО – КГ. У всех больных имелась тенденция к улучшению гемодинамики в виде увеличения фракции выброса (ФВ), уменьшения размеров левого предсердия (ЛП), правого желудочка (ПЖ), толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), однако статистически эти показатели были не достоверны.

Данные гемодинамики у обследуемых больных АГ III ст., р.4, получавших комбинированную терапию, и АГ II ст., р.3, получавших Презартан, представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Динамика офисного артериального давления в наблюдаемых группах

Группы / получаемая терапия	Исходно		Через 2 месяца		Через 8 месяцев	
	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
АГ II ст., р.3 / Лизоретик	151,5±3,5	95,0±2,5	124,7±1,2	77,0±0,7	125,1±1	80,0±1,2
АГ III ст., р.4 / Лизоретик	180,8±4,8	100,0±1	130,5±1,9	76,0±1,9	137,0±1,5	80,0±1,5
	Исходно		Через 5 месяцев		Через 10 месяцев	
АГ II ст., р.3 / Презартан	161,6±2,3	96,6±3,5	144,5±4,1	88,1±2,6	130,6±7,3	76,3±5,8
АГ III ст., р.4 / Лизоретик + Презартан	202,5±15,9	108,3±15,2	157,8±9,5	91,4±4,8	142,9±5,6	82,0±5,7

Таблица 2 – Показатели доплер – ЭХО – КГ до и через 10 месяцев после терапии

Исходные данные	Показатели доплер – ЭХО – КГ	Через 10 месяцев лечения	р
АГ II ст., р.3/ презартан			
60,1±6,1	ФВ, %	65,5±5,2	> 0,1
46,5±3,2	ЛП, мм	42,4±3,4	< 0,02
34,3±1,5	ПЖ, мм	30±0,8	< 0,002
12,8/16±0,7/1,2	МЖП, мм, с/д	11,3/5,8±0,7/1,0	< 0,001 / > 0,6
12,9/16,1±0,8/0,6	ЗСЛЖ, мм, с/д	11,6/15,8±0,9/0,5	< 0,01 / > 0,1
21	Р ср. ЛА, мм.рт.ст.	15	> 0,05
54,3±5,1	КДР ЛЖ, мм	52,6±4,1	> 0,5
АГ III ст., р.4/ комбинированная терапия			
55,2±6,8	ФВ, %	61,1±6,1	< 0,006
46,9±3,6	ЛП, мм	42,5±2,5	< 0,0001
34,2±2,2	ПЖ, мм	31±2,1	< 0,001
13,7/16,2±1,0/1,2	МЖП, мм, с/д	12,2/16,5±0,7/0,9	< 0,0003 / > 0,5
13,1/15,4±1,5/1,4	ЗСЛЖ, мм, с/д	12,1±0,9	< 0,02 / > 0,7
20,4±2,3	Р ср. ЛА, мм.рт.ст.	15,2±2,3	< 0,0005
57,9±4,2	КДР ЛЖ, мм	54,4±2,8	< 0,007

Как видно из представленных данных, у больных обеих групп отмечались положительные гемодинамические сдвиги в виде увеличения ФВ, уменьшения размеров ЛП и ПЖ, уменьшения в систолу толщины МЖП и ЗСЛЖ, а также конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ). Снизилось также среднее давление в легочной артерии. Однако статистически достоверная положительная динамика этих показателей с высокой степенью достоверности отмечена в группе больных АГ III ст., р.4, получавших комбинированную терапию, т.е. у больных с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

По результатам исследования ONTARGET (2008г.) известно, что сочетание иАПФ и сартанов может приводить к ухудшению функционального состояния почек у больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, поэтому нами исследовались биохимические показатели (общий белок, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, КФК), а также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта – Гаулта в группе больных АГ III ст., р.4, получавших комбинированную терапию, а также в группе АГ II ст., р.3, получавших Презартан. Данные представлены в таблице 3.

Как видно из представленных данных, у обследованных больных исходно не было выявлено нарушений функционального состояния почек по биохимическим показателям. Однако у всех больных как с АГ II ст., р.3, так и АГ III ст., р.4 определялось повышение СКФ (гиперфильтрация). Это свидетельствует о ранней стадии нарушения функции почек, т.е. о наличии у них гипертонической нефропатии. Под влиянием приема одного презартана в течение 5 и 10 месяцев СКФ у больных АГ II ст., р.3 достоверно не изменилась, а у больных АГ III ст., р.4, получавших комбинированную терапию, уже через 5 месяцев наблюдалось снижение СКФ до нормальных цифр, которые сохранялись на протяжении всего периода обследования. Показатели мочевины, креатинина, мочевой кислоты и общего белка достоверно увеличились, но остались в нормальных

Таблица 3 - Биохимические показатели функции почек и скорость клубочковой фильтрации (исходные и на фоне терапии)

Биохимические показатели	Исходные данные	Через 5 месяцев лечения	Через 10 месяцев лечения	p		
				p1*	p2*	p3*
АГ II ст., р.3/ презартан						
Общий белок	70,3 ± 8,2	76,0 ± 8,6	80,9 ± 4,9	> 0,2	< 0,02	> 0,2
Мочевина	2,6 ± 0,9	3,5 ± 1,5	5,2 ± 1,9	> 0,2	< 0,003	> 0,05
Креатинин	62,6 ± 9,4	70,1 ± 8,4	77,5 ± 12,8	> 0,1	< 0,02	> 0,2
Мочевая кислота	240,3 ± 71,8	279,0 ± 67,8	318,8 ± 61,9	> 0,3	< 0,003	> 0,2
КФК	149,1 ± 44,5	155,6 ± 43,6	169,4 ± 65,2	> 0,8	> 0,3	> 0,5
СКФ	129,7 ± 20,1	115,2 ± 16,0	106,7 ± 26,2	> 0,1	> 0,1	> 0,5
АГ III ст., р. 4/ комбинированная терапия						
Общий белок	63,4 ± 8,6	68,3 ± 6,0	74,6 ± 7,4	< 0,04	< 0,001	< 0,005
Мочевина	2,3 ± 0,7	2,9 ± 1,1	4,3 ± 1,9	> 0,1	< 0,001	< 0,006
Креатинин	51,2 ± 5,8	57,2 ± 9,0	67,5 ± 12,8	< 0,02	< 0,002	< 0,005
Мочевая кислота	208,5 ± 46,0	237,7 ± 70,0	310,4 ± 90,8	> 0,1	< 0,001	< 0,007
КФК	132,4 ± 43,5	146,2 ± 47,6	151,0 ± 53,2	> 0,3	> 0,2	> 0,8
СКФ	140,4 ± 22,2	121,5 ± 34,4	108,5 ± 24,5	< 0,05	< 0,001	> 0,2

Примечание: p1* - сравнение исходных показателей с пятимесячным курсом терапии; p2* - сравнение исходных показателей с десятимесячным курсом терапии; p3* - сравнение показателей через 5 месяцев лечения и через 10 месяцев лечения

пределах. При этом длительность терапии достоверно не влияла на эти показатели.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что достижение целевого АД возможно при любом варианте гипотензивной терапии, однако более быстро результат достигается с помощью сочетания иАПФ+диуретик, т.е. Лизоретика. Монотерапия Презартаном медленнее снижает АД до целевого уровня, также как и комбинированная терапия. Однако кардиопротекторный и нефропротекторный эффекты удаётся получить только при назначении комбинированной терапии через 10 месяцев. Комбинированная терапия у больных АГ с высоким и очень высоким риском на протяжении 10-месячного наблюдения не выявила никаких побочных эффектов, не отмечено гипотензии, диареи и др., а также не было отказов от приёма препаратов.

Выводы

1. Достижение целевого АД быстрее достигается назначением Лизоретика (иАПФ+диуретик).

2. Монотерапия Презартаном даёт более медленный гипотензивный эффект, но через 10 месяцев приводит к достоверно положительному кардиопротекторному эффекту.

3. Применение комбинированной терапии Лизоретиком и Презартаном в течение 10 месяцев помогает достичь целевого уровня АД, получив при этом кардиопротекторный и нефропротекторный эффекты у больных АГ с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском.

Combined Treatment of patients suffering from arterial hypertension associated with high and very high risk of cardiovascular ailments with angiotensin-converting enzyme inhibitor

I.V. Karaulko, Al-Masry Hussan Abdulkarim, A.V. Galushkina, L.M. Smirnova

EE «Grodno State Medical University»

HID «Central Municipal Out-patient Clinic No5», Grodno

We observed a group of outpatients with stage III arterial hypertension having high and very high risk of cardiovascular ailments who received combined antihypertensive therapy with Lisoretic and Presartan. Cardio- and nephroprotective effects as well as a target level of arterial pressure were achieved within 10 months under observation.

Key words: antihypertensive therapy, arterial hypertension, target level of arterial pressure, cardioprotection, nephroprotection.

Список использованной литературы

1. Иванов, Д.Д. Достижения современной кардиологии: что нового? / Д.Д. Иванов, А.Э. Багрий // РМЖ. Кардиология. – 2010. - Т.18, № 10. – С. 388-395.
2. Караулько, И.В. Применение комбинированного препарата Лизоретик в лечении артериальной гипертонии / И.В. Караулько, Л.В. Янковская, Н.П. Егорченко // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 1 (08). – С. 124-129.
3. Караулько, И.В. Эффективность контроля артериального давления в реальной клинической практике с помощью комбинированного препарата Лизоретик / И.В. Караулько, Аль-Масри Хуссан Абдулкарим, А.В. Галушкина // Актуальные проблемы медицины: Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 20-летию ГомГМУ, Гомель, 24-25 февраля 2011 г. – Гомель: ГомГМУ, 2011. – Т.2. – С. 53-56.
4. Кобалава, Ж.Д. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической практике: современный взгляд на проблему / Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова // РМЖ. – 2008. - Т.16, № 11. – С. 358-367.
5. Кобалава Ж.Д. Сартаны, иАПФ и клинические эффекты блокады РААС: больше вопросов, чем ответов? По материалам XV Российского конгресса «Человек и лекарство» 14-18 апреля Москва / Ж.Д. Кобалова // Здоровье Украины.- 2008. – № 11-1. – С. 17-18.
6. Ратманов А. Ингибиторы РААС в нефропротекции. Целесообразна ли комбинация ингибиторов АПФ и БРА? / А. Ратманов // Medicine Review. – 2008. – № 3 (03). – С.74-80.
7. Современные аспекты антигипертензивной терапии: в фокусе – сартаны / Ю.И. Скворцов [и др.] // РМЖ. Кардиология. – 2010. – Т. 18, № 10. – С. 450-456.
8. Стрюк, Р.И. Обоснованность и использования сартанов у больных артериальной гипертонией / Р.И.Стрюк // Здоровье Украины. – 2008. – №12. – С. 26-27.
9. Guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). / G.Mancia [et al.]. – EHJ 2007; 28: 1462-1536.
10. On behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial / J.F.E. Mann [et al.] – Lancet 2008; 372 (9638): 547-53.

Поступила 24.02.2012