

УДК: 616.12–008.331.1: 616.379–008.64–056.52

Особенности метаболических эффектов лизиноприла у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением С.А.Шаповалова

*Харьковский национальный медицинский университет (Харьков, Украина)
bl_card@ukr.net*

В статье приведены результаты терапии лизиноприлом пациентов с умеренной артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями на протяжении 1 месяца. Полученные данные демонстрируют высокую антигипертензивную активность препарата, которая сочеталась с коррекцией гликемического и липидного профиля пациентов с различной степенью выраженности метаболического синдрома. Применение лизиноприла на протяжении 30 дней позволило достоверно снизить показатели холестерина и триглицеридов у пациентов с ожирением, также выявлена тенденция к повышению уровня лептина и снижению уровня толерантности к глюкозе. Максимальная достоверная динамика метаболических показателей в группе лиц с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (без признаков нарушенной толерантности к глюкозе) свидетельствует об эффективности монотерапии лизиноприлом у пациентов с преимущественными проявлениями липидного дисбаланса.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, лизиноприл.

Особливості метаболічних ефектів лізиноприлу у хворих на артеріальну гіпертензію та абдомінальне ожиріння С.О.Шаповалова

В статті наведено результати терапії лізиноприлом хворих на помірну артеріальну гіпертензію з метаболічними порушеннями протягом 1 місяця. Отримані дані демонструють високу антигіпертензивну активність препарату, яка поєднувалася з корекцією глікемічного та ліпідного профілю пацієнтів з різним ступенем вираженості метаболічного синдрому. Застосування лізиноприлу протягом 30 днів дозволило достовірно знизити показники холестерину і тригліцеридів у пацієнтів з ожирінням, також виявлено тенденцію до підвищення рівня лептину та зниження рівня толерантності до глюкози. Максимальна достовірна динаміка метаболічних показників в групі осіб з артеріальною гіпертензією та абдомінальним ожирінням (без ознак порушеної толерантності до глюкози) свідчить про ефективність монотерапії лізиноприлом у пацієнтів з переважними проявами ліпідного дисбалансу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, абдомінальне ожиріння, лізиноприл.

Features of metabolic effects of lisinopril in patients with hypertension and abdominal obesity S.A.Shapovalova

The article presents the results of a 1-month treatment of patients with moderate hypertension and metabolic disorders by lisinopril. The findings show a high antihypertensive activity of the drug, which is combined with the correction of glycemic and lipid profiles in patients with different degrees of manifestation of the metabolic syndrome. The use of lisinopril during the 30 days allowed reducing significantly cholesterol and triglycerides in obese patients; also, a trend was shown to the increase of leptin level and the decrease of the level of tolerance to glucose. Maximal significant dynamics of metabolic parameters in the group of persons with hypertension and abdominal obesity (with no signs of impaired glucose tolerance) testifies to the effectiveness of monotherapy with lisinopril in patients with primary manifestation of lipid imbalance.

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, abdominal obesity, lisinopril.

Введение

Несмотря на пристальное внимание медицинской общественности к вопросам патофизиологии, диагностики и лечения артериальной гипертензии (АГ) на протяжении последних лет, статистика заболеваемости и смертности от ее осложнений демонстрирует ежегодный и неуклонный свой рост (Горбась та ін., 2010). По статистическим данным МОЗ Украины,

распространённость АГ среди взрослого населения составляет 32,2% (среди городской популяции 29,6%, а в сельской местности – 36,3% популяции).

По данным исследователей Национального научного центра «Института кардиологии имени академика Н.Д.Стражеско» НАМН Украины, только 1% пациентов с АГ не имеет дополнительных факторов риска (ФР), а у 25% больных АГ сочетается с двумя ФР, у 61% пациентов – с тремя и более ФР. Таким образом, вопросы эффективного контроля АГ необходимо рассматривать в неразрывной ассоциации со своевременной профилактикой и адекватной коррекцией ФР сердечнососудистых осложнений (Клінічна настанова ..., 2012).

Между кардиоваскулярными заболеваниями и метаболическими нарушениями существует тесная взаимосвязь. У больных с АГ часто отмечаются изменения углеводного обмена – от нарушения толерантности к углеводам (НТГ) до развития сахарного диабета II типа (СД II); развитие проатерогенных дислипидемий – увеличение содержания триглицеридов (ТГ) сыворотки крови, снижение холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП), повышение ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП); нарушение жирового обмена с развитием абдоминального ожирения; гиперурикемия; изменения в системе фибринолиза (Амосова, 2005; Sowers et al., 2013). Согласно определению Международной федерации по изучению СД (2007 г.), сочетание висцерального (абдоминального) ожирения (АО), АГ, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе или СД II, дислипидемии (уровень ЛПВП менее 1,0 ммоль/л, ТГ более 2,2 ммоль/л), гиперурикемии, микроальбуминемии, нарушений гемостаза включено в понятие «Метаболический синдром» (МС), который рассматривается как самостоятельный ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний осложнений и смертности. Доказано, что наличие МС в 4 раза увеличивает риск фатальной ишемической болезни сердца, в 2 раза – цереброваскулярных заболеваний и смерти от всех причин, 5–9 раз – развитие СД. Вместе с тем, МС является потенциально обратимым, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений, предотвращая тем самым развитие сердечно-сосудистых осложнений и СД (2013 ESH/ESC Guidelines ...).

Согласно Европейским (2013 ESH/ESC Guidelines ...) и Национальным рекомендациям Рабочей группы по АГ Украинской ассоциации кардиологов, лечение больных с АГ в сочетании с МС характеризуется рядом особенностей, в связи с чем выделено в отдельный раздел, что подчеркивает важность и актуальность дифференцированного подхода к терапевтической стратегии у этой категории больных (Дорогой, 2011; Коваленко та ін., 2010). Согласно рекомендациям, антигипертензивная терапия должна рассматриваться в сочетании с коррекцией избыточной массы тела, улучшением показателей липидного и углеводного обмена.

Абдоминальное ожирение, будучи компонентом МС, утяжеляет течение АГ, повышает риск возникновения ранних осложнений со стороны сосудов и органов-мишеней, что становится основной причиной инвалидизации и смертности у этой категории пациентов. При ожирении возникает ряд гемодинамических изменений, в частности увеличение объема циркулирующей крови, ударного объема и сердечного выброса при относительно нормальном сосудистом сопротивлении (Poirier et al., 2006). Считается, что высокое АД у пациентов с ожирением обусловлено, главным образом, увеличенным сердечным выбросом при «неадекватно нормальном» периферическом сопротивлении (Aneja et al., 2004), в связи с чем избыточная масса тела усиливает перегрузку мышцы левого желудочка сердца, ускоряя его ремоделирование.

С развитием ожирения также ассоциируются нарушения липидного спектра крови с более быстрым развитием и прогрессированием атеросклероза сосудов, повышение ее вязкости, облегчающее образование внутрисосудистых тромбов. Наряду с вышеуказанным, к доказанным осложнениям ожирения относятся нарушение функции легких, синдром апноэ во сне, гиповентиляционный синдром, инсульт, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, стеатоз и цирроз печени, желчнокаменная болезнь, остеоартроз, нарушения менструального цикла, бесплодие, хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, кожные нарушения, подагра, злокачественные заболевания и др. (Danias et al., 2003).

При выборе антигипертензивного препарата у больных с ожирением возникают определенные сложности, так как многие, в том числе последние рекомендации по ведению больных с АГ не в состоянии дать специального предписания для этой категории пациентов, что вполне объяснимо, так как эпидемиологические данные об эффективности различных групп препаратов в отношении

снижения смертности в популяции гипертензивных пациентов с ожирением на сегодняшний день отсутствуют.

Отсутствие рекомендаций для этой категории больных можно объяснить тем, что до сих пор не проведены проспективные исследования, фокусирующие частоту конечных точек сердечно-сосудистой патологии у гипертензивных пациентов с ожирением. К сожалению, даже проведенный ретроспективный анализ исходов у лиц с ожирением в уже выполненных исследованиях затруднен, потому что больных с высокой степенью ожирения, как правило, исключают из исследования.

Препаратами выбора при лечении больных с АГ и МС являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (Шевченко, Шевченко, 2012). Это связано как с патогенетической обоснованностью их применения, направленной на снижение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при развивающейся инсулинорезистентности, так и с рядом преимуществ, свойственных препаратам этого класса, важнейшими из которых являются: снижение инсулинорезистентности и улучшение гликемического контроля; отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмены (FASSET, ABCD, CAPPP, HOPE, UKPDS); вазопротективное действие: регресс сосудистого ремоделирования; антиатеросклеротическое действие (SECURE-HOPE-substudy); нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET, MICRO-HOPE, REIN, EUCLID, AIPRI); коррекция эндотелиальной дисфункции, благоприятное воздействие на тромбоцитарный гемостаз и фибринолиз (оксид азота, простаглицлин, эндотелин, эндотелий-зависимый фактор гиперполяризации прокоагулянтного потенциала, тканевой активатор плазминогена, агрегацию тромбоцитов (TREND)) (HOPE Study Investigators ..., 2000; Lieve et al., 1995; Mancini et al., 1996). В целом ряде крупных многоцентровых исследований была доказана способность ИАПФ предупреждать сердечно-сосудистые осложнения (CAPPP, HOPE, UKPDS, STOP Hypertension-2, ALLHAT), в том числе и у больных СД II (Hansson et al., 1999; Reisin et al., 1997; Stratton et al., 2001).

Учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики многочисленных представителей этой группы, для эффективной коррекции АГ у пациентов с ожирением максимум преимуществ имеют ИАПФ, обладающие выраженными гидрофильными свойствами и представляющие собой активную лекарственную форму, что позволит избежать возможной модификации эффекта препарата на этапе печеночной биотрансформации в условиях нарушения ее функции у пациентов с явлениями дисметаболизма. Таким образом, предпочтительным препаратом для терапии АГ у лиц с ожирением является лизиноприл – гидрофильный ингибитор АПФ III поколения, представляющий собой активную лекарственную форму с длительным периодом полувыведения, позволяющим использовать его 1 раз на протяжении суток (Cheung et al., 2006).

Клиническая эффективность лизиноприла исследована во многих широкомасштабных исследованиях. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании TROPHY (Reisin et al., 1997) проводилась сравнительная оценка эффективности лизиноприла в сравнении с гидрохлортиазидом у больных с ожирением, имеющих АГ. Оба препарата по отношению к плацебо достоверно снижали систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД). Вместе с тем, у 57% больных в группе лизиноприла в течение всего периода лечения эффективной оставалась начальная доза препарата (10 мг/сутки), в то время как в группе гидрохлортиазида 46% пациентов получали 50 мг препарата, хотя высокие дозы тиазидных диуретиков увеличивают риск неблагоприятных эффектов и поэтому нежелательны. В связи с этим в группе гидрохлортиазида наблюдалось повышение гликемии и снижение уровня калия в крови, а в группе лизиноприла – уменьшение уровня глюкозы в крови.

Установлено, что лизиноприл имеет благоприятные клинические эффекты при диабетической нефропатии, что проявляется в нефропротекции. В исследовании BRILLANT сравнивали нефропротекторный эффект лизиноприла и нифедепина SR у больных сахарным диабетом 2 типа. Выявлено одинаковое снижение АД при более выраженном уменьшении альбуминурии у пациентов из группы лизиноприла. В исследовании EUCLID были включены больные СД 1 типа. Лечение лизиноприлом оказало достоверное снижение экскреции альбумина у больных из группы лизиноприла в сравнении с плацебо.

Цель исследования: оценка клинических и метаболических эффектов лизиноприла у пациентов с умеренной АГ и абдоминальным ожирением.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Городского центра по лечению артериальной гипертензии г. Харькова и включило в себя 59 амбулаторных пациентов с умеренной АГ и признаками МС (гендерный состав: 32 женщины и 27 мужчин) в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст $53,7 \pm 5,7$ лет).

Программа обследования больных включала клинико-лабораторные и инструментальные исследования: измерение офисного АД, антропометрические данные; метаболический статус оценивался по параметрам липидного спектра сыворотки крови, состоянию углеводного обмена (толерантность к углеводам, гликемия натощак).

Критерием наличия АО считали значение индекса массы тела (ИМТ) Кетле равное или более 25 кг/м^2 при значении отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) более 0,9.

Наличие НТГ регистрировали при уровне глюкозы в сыворотке венозной крови натощак менее 140 мг/дл и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой более 140 мг/дл , но менее 200 мг/дл . Уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови определяли стандартными методами, концентрацию общего ХС и ТГ определяли ферментным методом. Уровень инсулина в плазме крови определяли с помощью реактивов Института биоорганической химии Национальной академии наук Белоруссии (Минск) – Инс-Пг-125I, который используется для определения иммунореактивного инсулина в плазме крови человека методом радиоиммунологического анализа *in vitro*. Определение лептина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов DRG Diagnostics GmbH (ФРГ).

Статистический анализ проводился с помощью программы MS Excel v 7.0 с использованием стандартных статистических методов, включая критерии Стьюдента. За минимальный уровень значимости принято $p < 0,01$.

С целью анализа особенностей клинической эффективности лизиноприла у пациентов с наличием или отсутствием АО и НТГ пациенты, по результатам предварительного обследования, были дифференцированы на 3 клинические группы: I клиническая группа – больные АГ без АО и без НТГ ($n=13$), II – больные АГ с АО, но без НТГ ($n=22$), III – больные АГ с АО и НТГ ($n=24$).

Базовая терапия основывалась на стандартах, регламентированных МОЗ Украины («Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», наказ МОЗ України від 24.05.2012»). Терапия лизиноприлом проводилась пациентам всех клинических групп в индивидуально подобранных эффективных дозах на протяжении 30 дней (от 10 до 20 мг/сутки). По завершению курса исследования был проведен скрининг клинико-лабораторных показателей, при этом проводился сравнительный анализ динамики исходного состояния гемодинамических, антропометрических и метаболических показателей в разных клинических группах.

Анализ и статистическую обработку результатов экспериментов проводили в пакете программы Origin 7.5 pro (Glantz, 2007). Достоверными считали различия с $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что сочетание АГ с АО сопряжено с достоверно более высоким уровнем САД, по сравнению с больными АГ без ожирения, как в группе с проявлением НТГ, так и в группе без НТГ (таблица).

Липидные показатели (ТГ и ХС) и уровень концентрации лептина в обеих группах с ожирением существенно превышали таковые в группе больных АГ без ожирения (во II группе ТГ были увеличены практически в 2 раза, а уровень ХС был выше на 11%; в III группе – уровень ТГ был выше, чем в I группе, в 2,2 раза, а ХС на 16%, соответственно). Уровень ХС ЛВП при ожирении оказался достоверно сниженным только в группе с НТГ. Уровень глюкозы сыворотки крови как натощак, так и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой в группе с сочетанием АО и НТГ был выше, чем в группах без НТГ, независимо от наличия АО. Содержание инсулина в сыворотке крови у больных АГ с АО было значительно выше, чем в группе больных АГ без АО как натощак, так и через 2 часа после нагрузки глюкозой. В группе с сочетанием АГ, АО и НТГ концентрация инсулина в сыворотке крови была максимальной (превышая показатели в группе без АО в 3,4 и 4,9 раз соответственно).

Показатель чувствительности тканей к инсулину, предложенный J.Cargo, т.е. отношение уровней в плазме крови глюкозы к инсулину натощак был ниже в обеих группах с АО как при наличии, так и при отсутствии НТГ. Так, величина отношения глюкоза/инсулин $< 6,0$ натощак была выявлена у

39% больных АГ с АО и у 32% больных с АГ, АО и НТГ, тогда как у больных АГ без АО такого показателя инсулинорезистентности не было обнаружено ни в одном случае. Нормолипидемия была обнаружена у 48% обследованных лиц с АГ без АО, у 31% лиц с АГ и АО без НТГ и только у 6% лиц с АГ, АО и НТГ; гиперхолестеринемия была обнаружена у 39% больных АГ с нормальной массой тела, у 29% больных АГ с АО и у 21% больных с сочетанием АГ, АО и НТГ. Таким образом, наличие АО у больных АГ наиболее часто сопряжено с гиперлипидемией, высоким уровнем лептина, сниженным уровнем ХС ЛВП, а также более высокой концентрацией ЛНП.

Таблица.
Антропометрические, клинические и биохимические данные обследования групп больных артериальной гипертензией в зависимости от наличия абдоминального ожирения

Показатель	Группа I		Группа II		Группа III	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ, кг/м ²	23,9±0,7	21,8±0,7	29,7±1,2	27,5±2,7	32,6±3,9	27,8±5,8
ОТ/ОБ	0,86±0,21	0,74±0,02*	0,93±0,12	0,83±0,31*	0,97±0,11	0,82±0,14*
САД, мм рт.ст.	148,2±7,4	131,1±3,2*	158,3±1,2**	142,3±4,8*	165,2±4,6***	147,2±3,8*
ДАД, мм рт.ст.	87,9±5,3	82,7±1,8*	91,3±1,5	84,7±3,5*	96,2±1,9	92,42±3,1*
ХС общ., мг/дл	195±5,6	184±4,9*	217±3,8 **	180±7,8*	227±6,2 ***	201±8,3*
ТГ, мг/дл	86±8,9	84±6,5	168±11,9**	136±9,5*	192±9,7 ***	182±8,5
ХС ЛНП, мг/дл	138±6,7	125±8,9	142±5,8	131±6,7	139±8,9	134±7,6
ХС ЛВП, мг/дл	46,1±2,1	47,8±3,7	44,2±2,3	48,8±2,2*	40,9±1,4***	47,2±1,5*
Лептин, нг/мл	15,7±7,4	12,8±6,8	27,9±6,5**	16,9±8,4	34,9±4,6***	21,3±5,8*
Глюкоза натощак, мг/дл	77,9±1,8	72,7±6,2	82,2±5,7	79,4±7,3	112±9,8 ***	109±5,3
Глюкоза через 2 ч., мг/дл	85,9±4,2	86,2±4,3	94,2±4,7	92,3±7,9	148±7,4	143±9,3
Инсулин натощак, мкЕД/мл	5,1±0,8	4,8±2,1	12,1±3,4**	10,9±4,8	17,6±4,5***	13,8±4,1
Инсулин через 2 ч., мкЕД/мл	13,8±3,2	12,1±6,2	36,2±4,9**	34,3±7,4	67,9±6,4***	65,4±8,7

Примечание:

* – достоверность отличий от исходных показателей (до лечения) по группе ($p < 0,01$),

** – достоверность отличий между группами с АО без НТГ и группой I (без дополнительных ФР) ($p < 0,01$),

*** – достоверность отличий между группой с АО и НТГ и группой I (без дополнительных ФР) ($p < 0,01$).

В результате терапии во всех клинических группах выявлена достоверная динамика АД, так, в ходе 30-дневного наблюдения целевого уровня АД удалось достичь у 68% пациентов. Уровень САД снизился практически равнозначно во всех клинических группах (на 12%, 10% и 10% – в I, II и III группах соответственно). Динамика снижения ДАД была менее выраженной и составила 6%, 7% и 4% в I, II и III группах соответственно.

Во всех клинических группах наблюдалась тенденция к снижению уровня лептина, ХС, ТГ, позитивная динамика снижения уровня инсулина через 2 часа после введения глюкозы. Однако динамика показателей липидного обмена отличалась большей достоверностью. Так, уровень ХС достоверно снизился на фоне терапии во всех клинических группах (на 6%, 7% и 12% в I, II и III группах соответственно). Достоверная динамика ТГ имела место только во II группе (-9%), а в III группе снижение на 5%, по сравнению с исходной, не было достоверным. Несмотря на практически равнозначную динамику снижения уровня лептина у пациентов II и III групп (-40% от исходного уровня), достоверными различия были только в группе с АО без НТГ. Максимальная динамика роста ХС ЛВП была продемонстрирована в группе с АО и НТГ (15%) и менее выраженная в группе лиц с АО без НТГ.

Полученные данные подтверждают, что при сочетании АГ с АО развивается инсулинорезистентность, усугубляющая течение гипертензии и сочетающаяся с атерогенными изменениями и высоким уровнем лептина, что требует более агрессивной и комбинированной терапии. В контексте полученных данных очевидно, что внимание врачей должно быть привлечено к случаям сочетания умеренных форм АГ и АО, как к состояниям с очень высоким риском, сходным по своим атерогенным параметрам с МС.

В результате проведенной терапии получены данные, которые свидетельствуют о высокой антигипертензивной активности лизиноприла у пациентов с АГ вне зависимости от степени выраженности сопутствующих ФР. Проведенный анализ демонстрирует его позитивное влияние на показатели липидного и углеводного обмена. Хорошая переносимость и редкость побочных явлений, выявленных в процессе терапии (у 3 пациентов имели место сухой кашель, у 2 пациентов отмечалась гипотензия «первой дозы», корректировавшиеся пересмотром и титрованием суточной дозы препарата) являются основанием к высокой приверженности пациентов к терапии.

Выводы

1. Дифференциация пациентов с АГ в соответствии со степенью манифестации абдоминального ожирения и нарушениями углеводного обмена дает возможность более детально оценить вклад каждого из факторов риска в патогенез патологического процесса и выработать дифференцированную тактику в отношении их коррекции.
2. Полученные данные продемонстрировали равнозначно эффективное антигипертензивное действие терапии лизиноприлом во всех клинических группах.
3. Применение лизиноприла на протяжении 30 дней позволило достоверно снизить показатели холестерина и триглицеридов в обеих группах пациентов с ожирением и выявить тенденцию к повышению уровня лептина и снижению уровня толерантности к глюкозе.
4. Максимальная достоверная динамика метаболических показателей в группе лиц с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением (без признаков нарушенной толерантности к глюкозе) свидетельствует об эффективности монотерапии лизиноприлом у пациентов с преимущественными проявлениями липидного дисбаланса.

Список литературы

- Амосова Е.Н. Новые возможности снижения кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией // Здоров'я України. – 2005. – №22 (131). – С.17. /Amosova Ye.N. Novyye vozmozhnosti snizheniya kardiovaskulyarnogo riska u bol'nykh arterial'noy gipertenziyey // Zdorov'ya Ukrainy. – 2005. – №22 (131). – С.17./
- Горбась І.М., Смирнова О.О., Кваша І.П., Дорогой А.П. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – №6 (14). – С. 51–67. /Gorbasy I.M., Smirnova O.O., Kvasha I.P., Dorogoy A.P. Otsinka efektyvnosti «Programy profilaktyky i likuvannya arterial'noi gipertenzii v Ukraini» za danymy epidemiologichnykh doslidzhen' // Arterial'naya gipertenziya. – 2010. – №6 (14). – С. 51–67./
- Дорогой А.П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? // Артеріальна гіпертензія. – 2011. – №3 (17). – С. 29–36. /Dorogoy A.P. Termin vykonannya «Programy profilaktyky i likuvannya arterial'noi gipertenzii v Ukraini» zakinchyvsya, problemy zalyshylysia. Shcho dali? // Arterial'naya gipertenziya. – 2011. – №3 (17). – С. 29–36./
- Клінічна настанова робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року №384. – 129с. /Klinichna nastanova robochoi grupy z arterial'noi gipertenzii Ukrains'koi asotsiatsii kardiologiv. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya vid 24 travnya 2012 roku №384. – 129s./

- Коваленко В.М., Сіренко Ю.М., Дорогой А.П. Реалізація Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Український кардіологічний журнал. – 2010. – Додаток 1. – С. 3–12. /Kovalenko V.M., Sirenko Yu.M., Dorogoy A.P. Realizatsiya Programy profilaktyky i likuvannya arterial'noi gipertenzii v Ukraini // Ukrains'kyu kardiologichnyy zhurnal. – 2010. – Dodatok 1. – S. 3–12./
- Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных метаболическим синдромом // Кардиология. – 2012. – №4. – С. 42–46. /Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Ingibitory APF u bol'nykh metabolicheskim sindromom // Kardiologiya. – 2012. – №4. – S. 42–46./
- Aneja A., El-Atat F., McFarlane S.I., Sowers J.R. Hypertension and obesity // Recent Progr. Horm. Res. – 2004. – Vol.59. – P. 169–205.
- Cheung B.M., Cheung G.T., Lauder I.J. et al. Meta-analysis of large outcome trials of angiotensin receptor blockers in hypertension // J. Hum. Hypertens. – 2006. – Vol.20. – P. 37–43.
- Danias P.G., Tritos N.A., Stuber M. et al. Cardiac structure and function in the obese: a cardiovascular magnetic resonance imaging study // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2003. – Vol.5. – P. 431–438.
- 2013 ESH/ESC 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) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol.31. – P. 1281–1357.
- Glantz S.A. Primer of biostatistics. 4th edition. – McGraw-Hill, 2007. – 298p.
- Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol.353. – P. 611–616.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. – 2000. – Vol.355. – P. 253–259.
- Lievre M., Gueret P., Gayet C. et al. Remission of left ventricular hypertrophy with ramipril independently of blood pressure changes: the HYCAR study (cardiac hypertrophy and ramipril) // Arch. Mal. Couer. Vaiss. – 1995. – Vol.88. – Spec. No 2. – P. 35–42.
- Mancini B.G.M., Henry G.C., Macay C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study // Circulation. – 1996. – Vol.94. – P. 258–265.
- Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation. – 2006. – Vol.113. – P. 898–918.
- Reisin E., Weir M.R., Falkner B. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPY) Study Group // Hypert. – 1997. – Vol.30 (1). – P. 140–145.
- Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol.6. – P. 260–270.
- Stratton I.M., Kohner E.M., Aldington S.J. et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis // Diabetologia. – 2001. – Vol.44. – P.156–163.

Представлено: О.П.Білозоров / Presented by: A.P.Belozorov

Рецензент: Н.І.Буланкіна / Reviewer: N.I.Bulankina

Подано до редакції / Received: 01.10.2015