

# ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ (ОЖИРЕНИЕ)



М.Н. Кочуева



Г.И. Кочуев

М.Н. Кочуева, д.м.н., профессор, Г.И. Кочуев, к.м.н., Харьковская медицинская академия последипломного образования;  
Н.Н. Кириченко, к.м.н., В.Г. Псарева, к.м.н., Сумской государственный университет

**Артериальная гипертензия (АГ) занимает первое место по показателю распространённости хронических неинфекционных заболеваний в большинстве стран мира и остаётся одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения Украины. Сегодня в Украине зарегистрировано более 10 млн. больных АГ (1). В европейских странах распространённость заболевания среди взрослой популяции составляет 20-30% (2). Артериальная гипертензия – наиболее частая причина прогностически неблагоприятных событий у больных с сердечно-сосудистой патологией, поэтому проблема антигипертензивной терапии находится в центре самых актуальных медико-социальных проблем современности (3,4).**

Существование тесной связи между степенью снижения артериального давления (АД) и эффективностью профилактики сердечно-сосудистых осложнений выдвинуло на первый план в лечении больных АГ задачу достижения целевого уровня АД (ЦАД), составляющего у большинства пациентов менее 140/90 мм рт. ст. (5,6). Одной из важнейших причин отсутствия стабильного контроля АД является широко распространённая коморбидность, требующая назначения комбинированной терапии, использование которой остаётся недостаточным (7). Наиболее распространёнными сопутствующими АГ заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, абдоминальное ожирение (ОЖ) (8). Артериальная гипертензия является важнейшей причиной структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов, состояние которых определяет прогноз и одновременно зависит от сопутствующей патологии. Среди коморбидностей АГ всё больше обращает на себя внимание её сочетание с ожирением, принявшим сегодня характер неинфекционной пандемии. Повышенную массу тела имеют около двух миллиардов жителей земли, их количество к 2025 году может превысить половину численности населения нашей планеты (9,10). АГ при абдоминальном ожирении встречается в 6 раз чаще, чем у больных с нормальной массой тела (11). Сочетание АГ с ОЖ ассоциируется с увеличением тяжести течения каждого из заболеваний и соответственно сопровождается увеличением риска осложнений.

В условиях коморбидности наиболее целесообразно использование рациональных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП), которые обеспечивают высокую эффективность терапии (достижение целевого АД и улучшение структурно-функционального состояния органов-мишеней, то есть органопротекцию), удобство приёма, повышение приверженности пациентов лечению, улучшение его переносимости и уменьшение частоты побочных эффектов (25-29). Современным требованиям к антигипертензивным средствам отвечают фиксированные комбинации Комбисарт и Комбисарт Н (Киевский витаминный завод, Украина). Они обладают стойким антигипертензивным действием, оказывают положительное влияние на состояние жизненно важных органов (органов-мишеней), являются метаболически нейтральными и безопасными. Комбисарт представляет фиксированную комбинацию 5-ти или 10-ти мг амлодипина с валсартаном в дозе 160 мг. Комбисарт Н – фиксированная комбинация 5-ти или 10-ти мг амлодипина со 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида (ГХТ).

Учитывая важность изучения особенностей влияния этих комбинаций на уровни АД и структурно-функциональное состояние жизненно важных органов у больных АГ с сопутствующей патологией, было проведено исследование, целью которого явилось изучение динамики АД, показателей состояния сердца, магистральных сосудов, почек, параметров липидного и углеводного обмена, содержания в крови гормонов жировой ткани лептина и адипонектина у больных эссенциальной АГ с ожирением. Большой интерес представлял поиск факторов, ассоциированных с необходимостью назначения тройной комбинации, включающей ГХТ, и уточнение особенностей клиничко-лабораторных портретов пациентов с наименьшей эффективностью терапии. В исследование были включены 73 пациента в возрасте от 50 до 65 лет: 25 условно здоровых пациентов с

индексом массы тела (ИМТ) до 24,9 кг/м<sup>2</sup>, они образовали группу контроля и были сопоставимы по возрасту и полу (25% мужчин) с пациентами группы вмешательства, которую составили 48 больных эссенциальной АГ II стадии, 2-ой (28 больных) и 3-ей (20 больных) степени (уровень АД 160/100 мм рт. ст. и более) с сопутствующим абдоминальным ожирением I и II степени (40% и 60% соответственно), то есть с ИМТ от 30 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup>. Критерии включения в исследование: признаки хронической сердечной недостаточности не выше II функционального класса (NYHA, 1964), нормальные уровни глюкозы, креатинина и мочевой кислоты в крови, отсутствие протеинурии, удовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца, сосудов и почек, информированное согласие на исследование. Пациенты с вторичными формами АГ и ожирения, перенесенными инфарктами и инсультами, пароксизмальными нарушениями ритма и мерцательной аритмией, пороками сердца и клапанными регургитациями выше II степени, сахарным диабетом, системными заболеваниями соединительной ткани, онкологическими заболеваниями, хроническими воспалительными заболеваниями внутренних органов, лихорадкой в исследовании не включались. Всем больным группы вмешательства назначалась антигипертензивная терапия, на фоне которой ежедневно для повышения двигательной активности рекомендовали использовать ходьбу в быстром темпе в течение 35-45 минут, а также провести коррекцию и снизить объём пищевого рациона и его суточную калорийность до 2000 ккал. Период наблюдения составил 16 недель. До и после лечения всем больным проводились комплексное общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование структурно-функционального состояния сердца, сосудов, почек, проводилась проба с реактивной гиперемией для оценки степени эндотелийзависимой вазодилатации плечевых артерий (ЭЗВД), суточное мониторирование артериального давления с оценкой среднесуточного систолического (САД<sub>ср</sub>), среднесуточного диастолического (ДАД<sub>ср</sub>), среднего дневного (САД<sub>д</sub>, ДАД<sub>д</sub>) и ночного (САД<sub>н</sub>, ДАД<sub>н</sub>) АД, процента снижения САД и ДАД в ночное время (с 23.00 до 7.00). Выделяли следующие типы суточного профиля АД: “dipper” – при достаточном снижении АД в ночные часы (физиологический тип, суточный индекс (СИ) – 10–20 %); “non-dipper” – при недостаточном снижении АД в ночное время (СИ – 0–10 %); “night-peaker” – в случаях, когда ночное АД превышало дневное (СИ меньше 0 %) и “over-dipper” – при значительном, чрезмерном снижении АД в ночные часы (СИ выше 20 %). Определялись параметры углеводного и липидного профилей, исследовалось функциональное состояние жировой ткани (по содержанию в крови адипокинов (лептина, адипонектина)), рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по данным пробы Реберга-Тареева, определялись суточная альбуминурия (САУ) и содержание в крови инсулина. Статистическая обработка цифровых результатов исследования проводилась с использованием пакета программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0. После включения в исследование все больные начали приём Комбисарта, содержащего 5 мг амлодипина и 160 мг валсартана (5+160). Учитывая отсутствие значимого снижения АД, через 7 дней все больные были переведены на Комбисарт, содержащий 10 мг амлодипина и 160 мг валсартана (10+160). Через 7 дней 13 (27,1%) больных (больные с АГ 2 степени) ответили на лечение выраженным снижением АД и продолжили приём Комбисарта (10+160). Остальные

35 пациентов ввиду незначительного снижения АД были переведены на Комбисарт Н, содержащий 10 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 12,5 мг ГХТ (10+160+12,5). Все больные на фоне антигипертензивной терапии принимали аторвастатин (10 мг) и ацетилсалициловую кислоту (75 мг). В группе пациентов, получавших Комбисарт (10+160), устойчивого целевого уровня АД у 100% больных удалось достичь на 5-ой неделе терапии от начала приёма терапевтической дозы. Пациенты группы, получавшей Комбисарт Н (10+160+12,5), достигли целевого АД на 3-ей неделе терапии от начала приёма терапевтической дозы. Таким образом, введение в комбинацию ГХТ (переход с Комбисарта на Комбисарт Н) способствовало сокращению сроков достижения целевого уровня АД. Дизайн лечения представлен на рисунке 1.

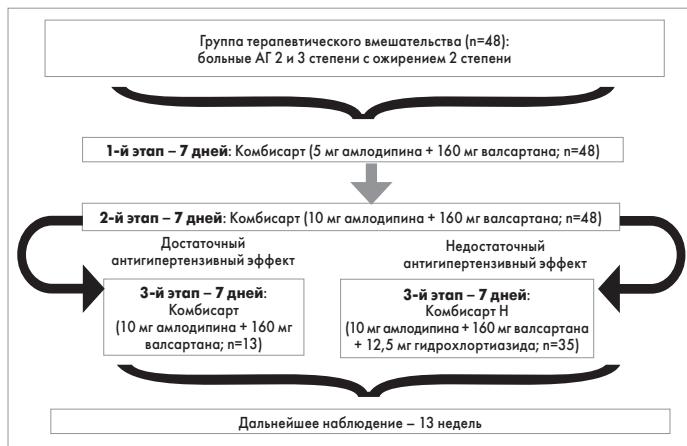


Рис. 1. Схема подбора терапии

При анализе суточного профиля (СП) АД выявили, что 5 (10,4%) больных имели СП “dipper”, 38 (79,2%) – СП “non-dipper” и 5 (10,4%) – СП “night-peaker”. В группе больных АГ с ОЖ эффективный контроль АД был достигнут при назначении двойной комбинации амлодипина (10 мг) с валсартаном (160 мг) – Комбисарта (10+160), у 27% пациентов (все они имели исходный уровень АД, соответствующий 2-ой степени АГ – от 160/100 до 180/110 мм рт. ст., суточный профиль (СП) АД “dipper” и “non-dipper”), остальные 73% больных нуждались в назначении тройной комбинации – Комбисарта Н (СП АД у 85,7% типа “non-dipper” и 14,3% – СП “night-peaker”).

Результаты исследования показали, что при данном варианте коморбидности необходимо назначение Комбисарта (10+160) или Комбисарта Н (10+160+12,5). При этом эффективный контроль АД у 100% больных АГ 3 степени поддерживался приёмом Комбисарта Н (10+160+12,5). Таким образом, у обследованного контингента больных уровень АД более 180/110 мм рт. ст. может служить критерием выбора варианта лечения, то есть назначения Комбисарта Н (10+160+12,5). Половина больных с АГ 2 степени также контролировала уровень АД при приёме Комбисарта Н (10+160+12,5), однако часть больных удерживали ЦАД при приёме Комбисарта. На вопрос «с какими факторами ассоциировалась потребность в назначении тройной комбинации?» помог ответить сравнительный анализ групп больных, получавших Комбисарт и Комбисарт Н. Сравнение проводилось только у больных с АГ 2 степени (таблица 1).

| Признак                               | Группа Комбисарта   | Группа Комбисарта Н       |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------------|
| Анамнез по АГ, лет                    | ≤5                  | >7                        |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>                | <33,0               | >35,0                     |
| САУ, мг/сут                           | <80,0               | >130,0                    |
| Низкая ФА, %                          | 30,8                | 100,0                     |
| Отягощенная наследственность по АГ, % | 38,5                | 60,0                      |
| Курение, %                            | 15,4                | 30,0                      |
| СП АД                                 | dipper и non-dipper | non-dipper и night-peaker |

Все больные, включённые в исследование, имели сохранённую систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) сердца, признаки диастолической дисфункции 1 степени тяжести (тип нарушения релаксации) с уровнем среднего давления в лёгочной артерии (СДЛА) до 20 мм рт. ст.,

умеренные увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скоростей пульсовых волн на сонных артериях и брюшной аорте. Размеры полостей сердца соответствовали нормальным значениям, у 57% пациенток выявлена концентрическая гипертрофия ЛЖ сердца, у 17% – концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 26% – эксцентрическое ремоделирование ЛЖ. Ультразвуковые исследования почек патологии не выявляли. Большинство параметров структурно-функционального состояния сердца и сосудов после лечения претерпели минимальные изменения, что было связано с коротким периодом наблюдения. Однако часть изучаемых показателей после лечения имела выраженные позитивные изменения. У всех больных, получавших Комбисарт и Комбисарт Н, был достигнут целевой уровень АД. Это объяснялось эффективностью используемых АГП и выполнением всеми без исключения больными требований по модификации образа жизни – коррекцией состава и калоража суточного пищевого рациона, ограничением соли до 3 г/сутки, контролем приёма жидкости и повышением ФА. Обращало на себя внимание достижение устойчивого ЦАД у больных, получавших Комбисарт Н (10+160+12,5), уже на 3-ей неделе лечения препаратом (на пятой неделе от начала терапии). Контроль ЦАД в группе больных, получавших Комбисарт (10+160), был достигнут на 6-ой неделе лечения препаратом (на седьмой неделе от начала терапии). По результатам анализа динамики суточного профиля АД у больных после лечения физиологический тип СП АД “dipper” выявлен у 15 (31,3%) пациентов, патологические типы “non-dipper” и “night-peaker” соответственно у 30 (62,5%) и у 3 (6,2%) больных. Количество больных с СП “dipper” увеличилось в 3 раза, а количество больных с СП “non-dipper” и “night-peaker” уменьшилось соответственно в 1,3 раза (62,5%) и в 1,7 раза (6,2%) больных. Одновременно наблюдалось снижение среднесуточных значений САД иДАД. Результаты исследования свидетельствовали об увеличении количества пациентов с физиологическим профилем АД в 3 раза, уменьшении количества пациентов с патологическими профилями АД в 1,5 раза и достижении суточного контроля АД у всех пациентов, получавших комбисарт и комбисарт Н. Степень динамики ряда изучаемых параметров у пациентов, получавших двойную и тройную комбинацию АГП, представлена в таблице 2.

Несмотря на сохранённую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (более 50%) медианы показателя в обеих группах несколько увеличились, что свидетельствовало об улучшении сократимости ЛЖ на фоне проводимой терапии. Статистически значимо большее снижение медианы СДЛА у больных, получавших Комбисарт Н, свидетельствовало о более выраженном у них улучшении условий диастолического наполнения ЛЖ, то есть диастолической функции в целом. Возможно, наличие ГХТ в Комбисарте Н и способствовало некоторому снижению объёма циркулирующей крови и нагрузки на правый желудочек сердца, что привело к снижению среднего давления в лёгочной артерии. Степени увеличения ЭЗВД плечевых артерий, СКФ, содержания в крови адипонектина у пациентов обеих групп статистически значимо не различались. Не отличались и степени снижения САУ, уровней в крови инсулина, лептина, ХС ЛПНП. Степень снижения ИМТ у пациентов, получавших Комбисарт Н, оказалась статистически значимо в 1,8 раза больше, чем у больных, принимавших Комбисарт. Результаты исследования представлены на рисунках 2-3.

Таким образом, 14-недельный приём больными АГ с ОЖ Комбисарта Н (10+160+12,5) способствовал достоверно большему снижению среднего давления в лёгочной артерии, более значимому снижению массы тела и более быстрому достижению контроля АД, чем приём Комбисарта (10+160). Эти различия были обусловлены наличием в Комбисарте Н ГХТ. Оба препарата оказывали позитивные сопоставимые по величине эффекты на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, уровни

Таблица 2. Различия медиан степени динамики клинико-лабораторно-инструментальных показателей у пациентов, получавших Комбисарт и Комбисарт Н (%)

| Показатель             | Группа Комбисарта | Группа Комбисарта Н |
|------------------------|-------------------|---------------------|
| Сроки стабилизации ЦАД | 6-я неделя        | 3-я неделя          |
| Фракция выброса ЛЖ     | +3,7              | +3,5                |
| СДЛА                   | -5,9              | -8,8*               |
| ЭЗВД                   | +13,2             | +14,5               |
| САУ                    | -16,5             | -15,7               |
| СКФ                    | +7,3              | +7,9                |
| Инсулин в крови        | -10,3             | -11,4               |
| Лептин в крови         | -8,3              | -7,8                |
| Адипонектин в крови    | +14,5             | +12,8               |
| ХС ЛПНП в крови        | -7,8              | -7,3                |
| ИМТ                    | -2,1              | -3,8*               |

Примечания: \*статистическая значимость различий p<0,05; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

в крови липидов и нейрогомонов. Ни один пациент не имел побочных эффектов от приёма Комбисарта и Комбисарта Н. Уровень глюкозы, мочевой кислоты, липидов в крови не повышался, что свидетельствовало об отсутствии негативных влияний 12,5 мг ГХТ в составе Комбисарта Н на различные виды метаболизма. Результаты исследования подтвердили данные о высокой эффективности и благоприятном профиле безопасности обоих АГП. При анализе результатов исследования обращало внимание разделение группы больных, получавших тройную комбинацию АГП, на две подгруппы в зависимости от эффективности проведенного лечения (подгруппа 1 – пациенты с меньшей динамикой). Статистически значимые различия динамики показателей в подгруппах представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Различия медиан степени динамики лабораторно-инструментальных показателей у пациентов с АГ и ожирением, принимавших Комбисарт Н (%)**

| Показатель      | Группа 1 (n=7) | Группа 2 (n=19) |
|-----------------|----------------|-----------------|
| ЭЗВД            | +11,8          | +16,5*          |
| САУ             | -12,7          | -15,4*          |
| СКФ             | +6,1           | +9,8*           |
| Инсулин в крови | -9,3           | -13,4*          |

Примечание: \*статистическая значимость различий  $p < 0,05$ .

У пациентов группы 1 положительная динамика ЭЗВД, САУ, СКФ и содержания в крови инсулина оказалась статистически значимо меньше, чем у пациентов группы 2.

Имелись различия и в клинической характеристике групп (таблица 4).

Группа пациентов с менее выраженной позитивной динамикой параметров функционального состояния эндотелия (ЭЗВД, САУ), СКФ почек и уровня инсулина в крови характеризовалась максимальным исходным уровнем АД (все пациенты с АГ 3 степени) и низкой ФА у 100% пациентов, отягощённой по АГ наследственностью у 3/4 больных и в 5,4 раза большим распространением фактора курения. Таким образом, уровень АД, низкая ФА, отягощённая по АГ наследственность и курение ассоциировались не только с необходимостью назначения тройной комбинации АГП (Комбисарта Н), а с менее выраженной эффективностью лечения. Среди указанных факторов немодифицируемым является только наследственный. Физическая активность успешно

активизируется, от курения необходимо отказаться. Модификация режима питания и образа жизни в целом способствует снижению уровня АД и уменьшает потребность в АГП.

## ВЫВОДЫ.

1. Стартовая терапия Комбисартом (5+160) рекомендуется больным АГ 2 степени (АД  $\geq 160/100 \leq 180/110$  мм рт. ст.) с ОЖ I и II степени (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>  $\leq 39,9$  кг/м<sup>2</sup>)
  - При недостаточном антигипертензивном эффекте через 7 дней рекомендован переход на приём Комбисарта (10+160)
  - При недостаточном антигипертензивном эффекте через 7 дней рекомендован переход на приём Комбисарта Н (10+160+12,5)
2. Стартовая терапия Комбисартом (10+160) рекомендуется больным АГ 3 степени (АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.) с ОЖ I и II степени (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>  $\leq 39,9$  кг/м<sup>2</sup>)
  - При недостаточном антигипертензивном эффекте через 7 дней рекомендован переход на приём Комбисарта Н (10+160+12,5)
3. Стартовая терапия Комбисартом Н (10+160+12,5) рекомендуется
  - Больным АГ 2 степени (АД  $\geq 160/100 \leq 180/110$  мм рт. ст.) с ОЖ II степени (ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>  $\leq 39,9$  кг/м<sup>2</sup>) при наличии сочетания следующих признаков: длительность анамнеза АГ более 7 лет, суточный профиль АД – “night-peaker”, ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>
  - Всем пациентам с АГ 3 степени (АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.) и ОЖ I и II степени (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>  $\leq 39,9$  кг/м<sup>2</sup>)
4. Антигипертензивная терапия Комбисартом и Комбисартом Н способствует достижению контроля АД больными АГ 2 и 3 степени с ОЖ I и II степени на 3-ей и 6-ой неделе терапии соответственно, при этом в 3 раза увеличивается количество больных с физиологическим типом СП АД и в 1,5

раза уменьшается количество больных с патологическими типами СП АД.

5. Комбисарт и Комбисарт Н оказывают сопоставимые по величине позитивные эффекты на структурно-функциональное состояние сердца, сосудов, почек, уровни в крови липидов и нейрогомонов и характеризуются благоприятным профилем безопасности.

6. У больных АГ 2 и 3 степени (АД  $\geq 160/110$  мм рт. ст.) с ОЖ I и II степени уровень АД, низкая ФА, отягощённая по АГ наследственность и курение ассоциируются с необходимостью назначения тройной комбинации АГП (Комбисарта Н) и с менее выраженной эффективностью лечения.

**Таким образом, пациенты с АГ и сопутствующим ожирением имеют возможности достижения жёсткого контроля АД и, следовательно, снижения риска кардиоваскулярных осложнений. Средствами их реализации являются модификация образа жизни и использование рациональных фиксированных комбинаций, к числу которых относятся Комбисарт и Комбисарт Н.**

## Список литературы:

1. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. та співають. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах / Посібник. Київ, 2016.
2. 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) 2013 ESH/ESC. [Text] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2159–2219.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42(6):1206–52.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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). J Hypertens 2007;25:1105–1187.
5. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18:308–347.
6. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206–1252.
7. Messeri FH Clinician's manual on combination therapy and hypertension SP, 2003, pp.62
8. 9-Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращення в сучасних умовах (посібник) / Під ред. Коваленка В.М., Корнацького В.М., Київ – 2016. – 261 с.
9. Establish a standard definition for child overweight and obesity world wide: international survey / T. Cole, M.C. Bellizzi, K.M. Flegal, W.H. Dietz // BMJ. – 2000. – Vol. 320. – P. 1240-1244.
10. Stamler J. Epidemic obesity in the United States // J. Stamler // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 153. – P. 1040-1046.
11. Молчанова О. Артериальная гипертензия при ожирении // О. Молчанова, А. Бритов // Врач. – 2006. – № 3. – С. 30-33.
12. World Health Organization. Prevention and management of the global epidemic of obesity: Report of the WHO consultation on obesity. – Geneva: World Health Organization, 1998.
13. Мамырбаева К.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром / К.М. Мамырбаева, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2005. – № 5. – С. 320-324.
14. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы / И.В. Леонтьева // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 146-150.
15. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 57-60.
16. Мамырбаева К.М. Артериальная гипертензия и метаболический синдром / К.М. Мамырбаева, В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2005. – № 5. – С. 320-324.
17. Шербакова М. Ю. Метаболический синдром: взгляд педиатра / М.Ю. Шербакова, П.А. Синицын, Е.Е. Петрайкина // Лечащий врач. – 2008. – № 7. – С. 40-43.
18. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, Л.Н. Белоусова, В.В. Петренко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 2. – С. 93-97.
19. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: the Framingham Heart Study / G. F. Mitchell, S. J. Hwang, R. S. Vasan [et al.]. // Circulation. – 2010. – № 121. – P. 505–511.
20. Carotid Intima-media Thickness and Presence or Absence of Plaque Improves Prediction of Coronary Heart Disease Risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study / V. Nambi, L. Chambless, A. R. Folsom [et al.]. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – № 55. – P. 1600–1607.
21. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure / C. Weyer, R.E. Pratley, E. Snitker et al. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 531-7.
22. Hall J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension / J.E. Hall // Am J Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 49-55.
23. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda et al. // Ann Intern Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 722-728.
24. Calorie restriction in obesity: prevention of kidney disease in rodents / J.S. Stern, M.D. Gades, C.M. Wheelton et al. // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131. – P. 913S-7.
25. Sica D., Ripley E. Low-dose fixed-combination antihypertensive therapy in hypertension. In: Oparil S., Weber M., editors. Hypertension: a companion to Brenner and Rector's the kidney. Philadelphia, (PA): WB Saunders Company, 2000: 497-504.
26. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Blood Press 2009;18:308–347.
27. Подзолков В.И. Новые возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: амлодипин + валсартан // Consilium Medicum. – 2008. – № 05. – С. 44–51.
28. Mutlu H, Ozhan H, Okcu B et al. The Efficacy of Valsartan in Essential Hypertension and its Effects on Left Ventricular Hypertrophy. Blood Pressure 2002; 11: 53–5.
29. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. J Hypertens 2006; 24: 1405–12.

# Комбісарт

Дві комбінації для різних рівнів АТ



»»» Щоденний прийом *Комбісарту* або *Комбісарту Н* дозволяє уникнути розвитку серцево-судинних ускладнень<sup>1,2</sup>