

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал):
https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lechenie_arterialnoy_gipertonii_u_pacientovs_metabolicheskim_sindromom/#ixzz5jmQWvQ7f

Рубрика: Кардиология

Авторы: Рунихин А.Ю.¹, Рагозин А.К.¹, Ткачева²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ОСП ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России «РГНКЦ», Москва; ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Статья посвящена особенностям лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом

В 2009 г. разработана новая диагностическая концепция метаболического синдрома (МС), утвержденная консенсусным решением Международной федерации диабета, Американской ассоциации сердца, Международного общества по изучению ожирения и др. [1]. В соответствии с этой концепцией выделяют 5 равнозначных критериев (признаков) МС: абдоминальное ожирение (объем талии > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин европейского происхождения); уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,3 ммоль/л для женщин и < 1,0 ммоль/л для мужчин; уровень артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.; уровень глюкозы в венозной плазме, взятой натощак, $\geq 5,6$ ммоль/л. Наличие у пациента МС считается подтвержденным, если у него выявлены любые 3 критерия из числа перечисленных выше [1]. Необходимо отметить, что российские кардиологи пока придерживаются старой дефиниции МС, согласно которой абдоминальное ожирение рассматривается в качестве обязательного критерия МС [2, 3].

Новая диагностическая концепция МС предполагает возможность выявления этого синдрома даже у некоторых больных с нормальной массой тела [1, 4]. Вместе с тем у преобладающего большинства пациентов с МС имеются инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и нарушения углеводного обмена [4]. У пациентов с МС также нередко выявляют гиперурикемию, гиперкоагуляционный синдром, повышение уровня С-реактивного белка, измеряемого высокочувствительным методом, и микроальбуминурию. При МС в 2 раза повышается риск возникновения ИБС и в 5 раз – сахарного диабета (СД) 2-го типа [4].

Главной причиной возникновения ожирения, АГ, дислипидемии и гипергликемии у большей части пациентов с МС является ИР. В данной статье целесообразно осветить роль ИР в формировании АГ. В условиях ИР снижается продукция оксида азота в эндотелии, что приводит к вазоконстрикции и гипертрофии мышечной оболочки резистивных сосудов. У пациентов с ИР повышается активность симпатической нервной системы, способствуя дополнительному росту АД. Резистентность к инсулину со стороны гладкомышечных клеток сосудов снижает активность натрий-калиевой АТФ-азы, усиливает вход ионов кальция в эти клетки и приводит к спазму артерий и артериол. У многих пациентов с МС формированию СД предшествует появление компенсаторной гиперинсулинемии. ИР всегда усугубляет гиперинсулинемию. В свою очередь повышенная продукция

инсулина является самостоятельной причиной гипертрофии сосудистой стенки, приводит к стимуляции синтеза ангиотензина II в тканях и усилению реабсорбции натрия и воды в канальцах нефрона. Представление о патогенезе АГ при МС позволяет осуществить правильный выбор наиболее эффективных антигипертензивных препаратов.

Стратегия лечения АГ при МС коренным образом зависит от наличия у пациентов СД. Показания к назначению антигипертензивных препаратов пациентам с МС, протекающим без СД, полностью соответствуют общим правилам лечения АГ у пациентов с эугликемией. У больных с сочетанием МС и АГ 1-й степени (без СД) медикаментозное лечение гипертензии начинают немедленно, только если у них имеются признаки высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска [5]. При отсутствии таких признаков вмешательство начинают с немедикаментозного лечения АГ в течение нескольких недель [2]. Если у больного МС уровень АД соответствует АГ 2-й степени, антигипертензивные препараты назначают сразу же при наличии у пациента не менее 3-х кардиоваскулярных факторов риска [2, 5]. Все пациенты с АГ 3-й степени (независимо от наличия у них МС и величины сердечно-сосудистого риска) нуждаются в немедленном назначении медикаментозной терапии в сочетании с немедикаментозным лечением АГ [2, 5].

У больных СД 2-го типа МС выявляют практически всегда. Таким пациентам Американская диабетологическая ассоциация (АДА) предписывает соблюдать модифицированный образ жизни (он практически не отличается от правил немедикаментозного лечения АГ), если уровень АД $\geq 120/80$ мм рт. ст. [6].

Антигипертензивная терапия

Пациентам с СД (включая больных с МС) европейские и американские эндокринологи и кардиологи рекомендуют сразу же начинать медикаментозное лечение АГ, если уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [2, 5, 6, 7]. АДА выделяет особую категорию пациентов – молодых больных с СД, у которых можно рассмотреть вопрос о назначении антигипертензивных препаратов уже при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., если это лечение не будет отрицательно влиять на азотовыделительную функцию почек и состояние органов-мишеней [6]. Европейское общество кардиологов (ЕОК) допускает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) некоторым больным с диабетическим или недиабетическим поражением почек, если у них имеется протеинурия, а уровень АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. [5]. Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует назначать иАПФ или БРА пациентам с СД и микроальбуминурией (или протеинурией) даже при нормальном уровне АД [8]. Однако такая рекомендация нам представляется не вполне обоснованной с учетом возрастания риска неблагоприятных исходов при чрезмерном снижении АД у больных СД [2, 5].

Целевой уровень АД у пациентов с МС, протекающим без СД, – ниже 140/90 мм рт. ст. [5]. Целевой уровень АД у большинства пациентов с СД составляет 130–139/80–85 мм рт. ст. [2, 4–6]. Снижение АД ниже этих значений в большинстве случаев не приводит к дополнительному уменьшению сердечно-сосудистого и почечного риска (исследования ACCORD, INVEST, ROADMAP, VALUE, FEVER) и даже может повышать риск смертельных исходов у отдельных больных, как это было установлено в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) INVEST [5]. Исключение составляют пациенты с СД, протекающим с протеинурической стадией хронической болезни почек (ХБП). У них допускается снижать АД $< 130/85$ мм рт. ст. под тщательным контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 4, 5, 8]. РАЭ рекомендует также снижать АД $< 130/85$ мм рт. ст. у пациентов с СД,

протекающим с ХБП 4-й стадии [8]. В американских и европейских рекомендациях предлагается не снижать АД < 120/70 мм рт. ст. [5, 7]. Рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) допускают снижение АД до 110/70 мм рт. ст. [2]. Нижний предел допустимого снижения АД, предложенный РКО, нам представляется чрезмерным, т. к. в РКИ ROADMAP, включавшем больных с сочетанием СД, АГ и ИБС, было показано, что снижение АД <120/70 мм рт. ст. привело к недостоверному, но значительному (в 5 раз!) увеличению риска смертельного острого инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [9].

Наиболее предпочтительными антигипертензивными препаратами при МС являются иАПФ, БРА, антагонисты кальция (АК) [5] и селективный агонист 11-имидазолиновых рецепторов моксонидин [2]. Кардиологи и эндокринологи всех стран считают необходимым всем больным с МС назначать иАПФ или БРА, если у этих пациентов есть показания к медикаментозному лечению АГ и отсутствуют противопоказания к назначению данных препаратов [2, 4–8]. Такой подход к лечению пациентов с МС объясняется тем, что именно иАПФ и БРА наиболее эффективно предотвращают трансформацию бессимптомного (субклинического) поражения органов-мишеней в клинически значимое тяжелое поражение этих органов [2, 5, 8]. Более того, иАПФ и БРА позволяют в ряде случаев добиться обратного развития бессимптомного поражения органов [5]. Важными достоинствами иАПФ и БРА являются наиболее мощный нефропротективный эффект по сравнению с другими препаратами [5, 7], способность уменьшать ИР [8, 10], улучшать реологические свойства крови [10], улучшать структуру сосудистой стенки [11, 12], препятствовать прогрессированию атеросклероза [5], предотвращать атеротромботические осложнения [8], уменьшать частоту возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) [5], снижать риск возникновения СД 2-го типа [5, 8, 13], улучшать гликемические показатели [5, 13, 14], уменьшать степень выраженности гиперурикемии. иАПФ и БРА более эффективно, чем другие антигипертензивные препараты, купируют клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) и снижают смертность этих больных [5], они лучше всех остальных медикаментозных средств уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [5]. В РКИ APIDO показано, что некоторые БРА уменьшают степень выраженности абдоминального ожирения.

АК у больных с МС, протекающим с АГ, продемонстрировали способность уменьшать степень выраженности каротидного и коронарного атеросклероза [5], снижают риск атеротромботических осложнений [5, 8], уменьшают гипертрофию ЛЖ [5]. Они эффективнее других антигипертензивных средств уменьшают дисфункцию эндотелия [5]. У пожилых пациентов с изолированной систолической АГ АК лучше других антигипертензивных препаратов снижают риск инсульта – особенно у больных СД 2-го типа [5, 8]. Некоторые АК обладают выраженным нефропротективным действием (верапамил, лерканидипин).

РКО и ЕОК важную роль в лечении АГ у больных с МС отводят моксонидину [2]. Этот препарат является единственным представителем агонистов 11-имидазолиновых рецепторов, с которым проводились специально спланированные многоцентровые РКИ, выполненные на больных с АГ (включая пациентов с МС). На сегодняшний день моксонидин формально относят к дополнительным антигипертензивным препаратам. Однако дополнительным этот препарат можно считать лишь у таких пациентов с АГ, у которых нет МС, ИР, нарушений углеводного обмена и отсутствует высокий риск возникновения СД 2-го типа. У таких пациентов моксонидин обычно используют при рефрактерном течении АГ [5]. У пациентов с АГ,

сформировавшейся на фоне МС, моксонидин применяется гораздо чаще [2]. Особенно высока значимость моксонидина у пациентов с любой формой гипергликемии. В частности, при нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, СД 2-го типа моксонидин можно считать не дополнительным, а одним из основных антигипертензивных препаратов [2]. Это связано с тем, что моксонидин наиболее эффективно (по сравнению с другими гипотензивными препаратами) уменьшает выраженность ИР [8], которая имеется почти у всех пациентов с МС и достигает наивысшей степени у пациентов с гипергликемией.

Справедливости ради необходимо отметить, что некоторые иАПФ, БРА и даже отдельные бета-блокаторы (ББ) (небиволол, карведилол) тоже снижают ИР. Однако моксонидин уменьшал ИР гораздо сильнее (на 21%), чем перечисленные выше препараты [15]. Кроме того, влияние моксонидина на ИР оценивали при помощи эугликемического клэмп-теста, т. е. применялся самый точный и надежный способ исследования ИР. Влияние других антигипертензивных средств на резистентность к инсулину оценивали при помощи гомеостатической модели исследования ИР (НОМА-IR). Такой способ определения ИР является менее информативным и не позволяет исключить ошибки в вычислении данного показателя.

Сопоставление влияния моксонидина и антидиабетического препарата метформина на ИР (в исследовании ALMAZ) показало, что они обладают приблизительно одинаковым влиянием на этот показатель [16].

В отличие от всех остальных антигипертензивных препаратов моксонидин усиливает прандиальную секрецию инсулина за счет стимуляции имидазолиновых рецепторов бета-клеток [17]. На 17-й научной конференции Международного общества по изучению АГ в Амстердаме профессор Steven M. Haffner доложил экспериментальные данные о наличии у моксонидина инсулиноподобного действия. У мышей с ожирением выделяли мышечные клетки диафрагмы и помещали их в раствор глюкозы. Добавление моксонидина в этот раствор (по сравнению с физиологическим раствором) усиливало захват глюкозы и синтез гликогена данными клетками.

Столь разнообразное воздействие моксонидина на механизмы, регулирующие углеводный статус, позволяет этому препарату улучшать гликемические показатели у больных СД [8, 18]. Моксонидин у пациентов с СД 2-го типа достоверно снизил уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, а также на 0,73 процентного пункта снизил уровень гликированного гемоглобина [19]. Хотелось бы отметить, что такие официально признанные антидиабетические препараты, как акарбоза, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [8] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [20] приблизительно в той же степени снижают гликированный гемоглобин.

Важными свойствами моксонидина являются его способность уменьшать гипертрофию ЛЖ, улучшать диастолическую функцию миокарда [2], улучшать суточный профиль АД – уменьшать вариабельность и увеличивать степень ночного снижения АД [19]. Моксонидин снижает протеинурию, микроальбуминурию [2, 19], замедляет темпы падения СКФ и увеличивает почечный кровоток при АГ. Эти качества препарата имеют важное значение при МС, протекающем с АГ, т. к. у больных с МС риск формирования ХБП повышен. В этом контексте необходимо отметить, что далеко не все антигипертензивные препараты обладают нефропротекторными свойствами, а некоторые из них могут даже усилить микроальбуминурию.

В отличие от большинства других антигипертензивных препаратов моксонидин благоприятно влияет на показатели липидного спектра крови: достоверно на 29% снижает уровень ТГ [19], на 22% снижает холестерин

липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [19], повышает уровень ХС ЛПВП [18, 19]. Моксонидин снижает вес у пациентов с избыточной массой тела [21]. Подобные эффекты моксонидина имеют клиническую значимость при МС, который почти всегда протекает с дислипидемией и ожирением.

В настоящее время создана новая лекарственная форма моксонидина – отечественный препарат Моксарел.

При МС моксонидин чаще всего используют в составе комбинированной антигипертензивной терапии, которая включает 3 или 4 гипотензивных препарата. У некоторых пациентов с МС моксонидин используется в составе двойной комбинации антигипертензивных медикаментов – с АК или иАПФ или БРА [2].

При МС, протекающем с АГ, могут также использоваться такие антигипертензивные препараты, как диуретики и ББ. Вместе с тем кардиологи и эндокринологи призывают назначать диуретики и ББ таким больным с большой осторожностью. Во-первых, при МС не следует использовать эти препараты в качестве единственного антигипертензивного средства [4, 5], а также не назначать комбинированное лечение этими двумя препаратами [5]. Во-вторых, включение диуретиков или ББ в общую схему лечения больных с МС должно производиться только при наличии специальных показаний к их применению [4, 5], о чем будет сказано ниже. Следует не забывать результатов метаанализа W.J. Elliott, в котором установлено, что при монотерапии эссенциальной гипертензии ББ, а особенно при монотерапии диуретиком достоверно повышается риск возникновения СД 2-го типа [13].

Диуретики при АГ используют в основном для усиления гипотензивного действия других препаратов. У некоторых больных с МС без включения диуретиков в общую схему лечения АГ не удается достичь целевого уровня АД. Это связано с тем, что при МС нередко формируется объем-зависимая форма АГ, которая плохо поддается лечению, если не используются мочегонные средства. Диуретики у этих пациентов следует использовать с осторожностью, т. к. они могут усилить некоторые метаболические нарушения, свойственные МС: может усиливаться гиперурикемия, средние и большие дозы тиазидных и сульфаниламидных диуретиков могут усугубить дислипидемию и нарушения углеводного обмена. Тиазидные диуретики могут повысить риск возникновения СД 2-го типа при МС [4].

ББ, безусловно, показаны таким пациентам с МС, у которых имеются сопутствующая ИБС, ХСН, аневризма аорты или перманентная ФП [5]. Липофильные препараты этой группы есть резон использовать в общей схеме лечения пациентов с высоким риском развития фибрилляции желудочков [5]. У больных с АГ, протекающей без указанных здесь особенностей, ББ являются наименее предпочтительными препаратами по сравнению с перечисленными выше антигипертензивными средствами [7].

ББ также можно применять у больных с рефрактерным течением АГ при МС [5]. Обычно ББ у таких больных добавляют в качестве 4-го антигипертензивного препарата [7]. Во избежание негативного влияния блокаторов бета-адренергических рецепторов на показатели липидного и углеводного обмена целесообразно использовать только кардиоселективные ББ (предпочтительней небиволол) или неселективный препарат с вазодилатирующими свойствами карведилол [5].

ББ иногда могут усугублять выраженность ожирения [5]. В этом случае их следует заменить на другой антигипертензивный препарат.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Большинство пациентов с АГ, развившейся на фоне МС, нуждаются в комбинированной [5, 6] антигипертензивной терапии (особенно больные с СД).

При этом хотя бы один из препаратов рекомендуется назначать на ночь, что позволяет дополнительно снизить общую смертность и сердечно-сосудистый риск [4, 6, 22].

Для лечения АГ при МС часто применяют комбинацию иАПФ (или БРА) с АК (комбинация № 1). В состав этой комбинации входят только наиболее предпочтительные при МС препараты.

У многих пациентов с МС АГ протекает в объем-зависимой форме, для которой характерны высокая чувствительность к прогипертензивному действию поваренной соли и употребляемой жидкости. У этих больных в большинстве случаев бывает трудно снизить АД без применения диуретиков. Рациональной схемой лечения данных пациентов является комбинация иАПФ (или БРА) с диуретиком (комбинация № 2).

Комбинации № 1 и № 2 признаны наилучшими схемами лечения больных с МС, включая пациентов с СД [2, 4–6]. Сопоставление эффективности комбинаций № 1 и № 2 проведено в РКИ ACCOMPLISH [23]. Установлено, что у пациентов, принимавших комбинацию № 1, был достоверно ниже риск ИМ (на 22%), сердечно-сосудистой смертности (на 20%) и ниже риск формирования терминальной почечной недостаточности.

Если у пациентов с МС АГ протекает не в объем-зависимой форме и имеются признаки непереносимости АК, то у них рациональным вариантом лечения будет комбинация иАПФ (или БРА) с моксонидином (Моксарел) – комбинация № 3. При использовании комбинации № 3 есть возможность оказать максимально благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обмена и в наибольшей степени уменьшить ИР. Комбинация № 3 характеризуется формированием хорошего гипотензивного эффекта. Антигипертензивный эффект моксонидина в комбинации с другими препаратами (диуретиком, АК, иАПФ) оценивался в исследовании TOPIC. Установлено, что сочетание моксонидина с амлодипином снижает АД до целевого уровня в 2 раза чаще, чем комбинация моксонидина и гидрохлоротиазида, и в 1,5 раза чаще, чем комбинация моксонидина с рамиприлом.

В редких случаях АГ у больных с МС лечат комбинацией АК и диуретика (комбинация № 4) [8]. Эту комбинацию назначают больным, которым противопоказаны как иАПФ, так и БРА. Комбинация № 4 при СД 2-го типа снижает риск ИМ и сердечной недостаточности хуже, чем комбинации №1 и № 2 [6].

Назначение двойной комбинации иАПФ (или БРА) плюс ББ (комбинация № 5) оправданно у таких пациентов с МС, у которых АГ сочетается с ИБС или ХСН, или ФП [5, 7].

В случае если сочетание 2-х антигипертензивных препаратов не позволяет достичь целевого уровня АД, оптимальным вариантом антигипертензивной терапии могут быть следующие тройные комбинации [5]: иАПФ (или БРА) плюс АК плюс диуретик (комбинация № 6), либо иАПФ (или БРА) плюс АК плюс ББ (комбинация № 7). Комбинация № 7 обычно используется в случае, если у пациента помимо МС и АГ есть еще ИБС или ХСН [5].

В соответствии с последними рекомендациями ЕОК при МС нежелательно назначать двойную комбинацию антигипертензивных средств, состоящую из ББ и диуретика [4, 5]. Установлено, что на фоне применения такой комбинации антигипертензивных препаратов достоверно на 18% повышается риск формирования СД 2-го типа по сравнению с таковым на фоне применения других схем антигипертензивной терапии [5, 13]. При проведении исследований LIFE и ASCOT установлено, что у пациентов с сочетанием СД и АГ, принимавших диуретик вместе с ББ, на 16% повышался сердечно-сосудистый риск, были выше уровни гликированного гемоглобина и

атерогенных липопротеидов, чем у больных, применявших комбинацию №1 или №2 [5, 24].

У пациентов с МС, протекающим с рефрактерной АГ, проводят гипотензивную терапию, которая включает от 4 до 6 антигипертензивных препаратов: препарат, действующий на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ или БРА), АК, диуретик, моксонидин, ББ. При необходимости (и при отсутствии противопоказаний) гипотензивный эффект усиливают за счет включения в общую схему лечения таких гипотензивных средств, как доксазозин, спиронолактон или эплеренон [5].

При назначении комбинации №3 моксонидина с иАПФ или БРА достигается наибольшее благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, в наибольшей степени снижается ИР, а также достигается уверенный контроль АД у пациентов с МС и АГ.

В заключение необходимо отметить, что антигипертензивная терапия является чрезвычайно важным элементом лечения больных с МС, протекающим с АГ. Адекватная комбинация антигипертензивных препаратов у таких пациентов позволяет не только снизить риск смерти и острых сосудистых катастроф, но и уменьшить ИР (как ключевой фактор патогенеза МС у большинства пациентов), улучшить показатели липидного и углеводного обмена, структуру и функцию резистивных сосудов.

Литература

1. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 1640–1645.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Кардиологический вестник*. 2015. № 10 (1). С. 3–30 [Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Ju.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii // *Kardiologicheskij vestnik*. 2015. № 10 (1). S. 3–30 (in Russian)].
3. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом РМОАГ. М., 2013. Cardioweb.ru/files/klinicheskie-rekomendacii/diagnostika_i_lechenye_metabolicheskogo_sindroma [Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s metabolicheskim sindromom RMOAG. M., 2013 (in Russian)].
4. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European association for the study of diabetes (EASD) // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 3035–3087.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R. et al. 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) // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
6. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2015 // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, Suppl. 1. P. 1–93.
 7. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth joint national committee (JNC8) // *JAMA*. 2014. Vol. 311. P. 507–520.
 8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й вып. // *Сахарный диабет*. 2015. № 18 (1). С. 1–112 [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharным диабетом. Klinicheskie rekomendacii / pod red. Dedova I.I., Shestakovoј M.V. 7-j vyp. // *Saharnyj diabet*. 2015. № 18 (1). S. 1–112 (in Russian)].
 9. Haller H., Ito S., Izzo J.L.Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364 (10). P. 907–917.
 10. Izzo J.L.Jr., Zion A.S. Value of angiotensin receptor blocker therapy in diabetes // *J Clin Hypertens*. 2011. Vol. 13 (4). P. 290–295.
 11. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Korean Circ J*. 2009. Vol. 39 (5). P. 180–184.
 12. Ahimastos A.A. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 1194–1199.
 13. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 369 (9557). P. 201–207.
 14. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol*. 2005. Vol. 4. P. 6–13.
 15. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J Hypertens Suppl*. 1999. Vol. 17 (3). P. 29–35.
 16. Дедов И.И. Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. 2006. № 1. С. 50–51 [Dedov I.I. Rezul'taty issledovanija ALMAZ: vpervye pokazano, chto moksonidin povыshaet chuvstvitel'nost' k insulinu u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s ozhirenijem // *Ozhirenije i metabolizm*. 2006. № 1. S. 50–51 (in Russian)].
 17. Prell G.D., Martinelli G.P., Holstein G.R. et al. Imidazoleacetic acid-ribose: an endogenous ligand that stimulates imidazol(in) receptors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (37). P. 13677–13682.
 18. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly obese patients with metabolic hypertensive syndrome: a comparison with metformin // *Diabetes Obes Metab*. 2006. Vol. 8. P. 456–465.

19. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Роль гиперсимпатикотонии в развитии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом: возможности патогенетически обоснованной терапии // Тер. архив. 2004. № 76 (12). С. 27–32 [Ametov A.S., Demidova T.Ju., Smagina L.V. Rol' gipersimpatikotonii v razvitii arterial'noj gipertonii u pacientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoj terapii // Ter. arhiv. 2004. № 76 (12). S. 27–32 (in Russian)].
20. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. P. 140–149.
21. Karlafti E., Hatzitolios A., Savopoulos Ch. The role of moxonidine, a second generation centrally acting antihypertensive agent as antihypertensive therapy in the obese // Hippokratia. 2014. Vol. 18 (2). P. 189.
22. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. P. 1270–1276.
23. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N Engl J Med. 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
24. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // Lancet Neurol. 2010. Vol. 9. P. 469–480.