

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ

А.А. Карлов, Н.А. Карлова, Е.А. Золозова, Е.В. Саютина, В.В. Чигинева

Кафедра кардиологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, Москва

Контакты: Александр Александрович Карлов dr_owl@land.ru

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей часто осложняет длительное течение артериальной гипертензии и, как правило, сочетается с ишемической болезнью сердца. В нашем исследовании предпринята попытка оценить влияние комплексной гипотензивной терапии, включающей амлодипин, бисопролол и лизиноприл, на качество жизни этой категории пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, качество жизни, амлодипин, бисопролол, лизиноприл

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, CORONARY HEART DISEASE, AND ATHEROSCLEROTIC LESION OF LOWER EXTREMITY ARTERIES IN THE SECONDARY PREVENTION OF COMPLICATIONS

A.A. Karlov, N.A. Karlova, E.A. Zolozova, E.V. Sayutina, V.V. Chigineva

Department of Cardiology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia

Atherosclerotic lesion of lower extremity arteries frequently complicates the long-term course of hypertension and it is generally associated with coronary heart disease. Our study has attempted to evaluate the impact of combination antihypertensive therapy involving amlodipine, bisoprolol, and lisinopril on quality of life in this category of patients.

Key words: hypertension, coronary heart disease, atherosclerotic lesion of lower extremity arteries, quality of life, amlodipine, bisoprolol, lisinopril

Введение

Мультифокальный атеросклероз — термин, относящийся к особой категории пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, определяющий исходную тяжесть заболевания и затрудняющий выбор адекватной лечебной тактики [1]. Одним из частых проявлений мультифокального атеросклероза является поражение артерий нижних конечностей. В России для обозначения этого состояния наиболее часто используется формулировка «хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей» (ХОЗАНК). В англоязычной литературе применим термин peripheral arterial disease (PAD), под которым нередко подразумевается поражение не только артерий нижних конечностей, но и брахиоцефальных сосудов и почечных арте-

рий. В большинстве ситуаций ХОЗАНК сочетается с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Лечение больных с артериальной гипертензией (АГ) и мультифокальным атеросклеротическим поражением, в частности при одновременном поражении коронарных артерий и артерий нижних конечностей, часто вызывает трудности у терапевтов и кардиологов. Согласно международным рекомендациям, эта категория больных требует интенсивных профилактических мероприятий. Возникают вопросы относительно использования антигипертензивной терапии и риска уменьшения кровотока в пораженных артериях нижних конечностей, а также применения некоторых групп препаратов, например β-адреноблокаторов.

В литературе тактика ведения больных с ХОЗАНК чаще всего обсуждается в аспекте определения пока-

заний к хирургическому лечению и симптоматической терапии, направленной на уменьшение клинических проявлений перемежающейся хромоты. Гораздо реже обсуждаются вопросы вторичной профилактики. Очевидно, что коррекция факторов риска атеросклероза существенно улучшает прогноз больных, имеющих очень высокий риск осложнений [2].

Проведено несколько исследований, посвященных качеству жизни больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Чаще всего в них рассматривались также результаты хирургического лечения. Анкетирование пациентов с использованием опросников показало, что восстановление кровотока хирургическими методами существенно снижает затруднения при ходьбе, связанные с перемежающейся хромотой, но увеличение физической активности у больных с ИБС может привести к появлению или учащению приступов стенокардии.

Для оценки качества жизни пациентов с периферическим атеросклерозом применяют различные опросники [3]. Так называемый «опросник нарушения ходьбы» [The Walking Impairment Questionnaire (WIQ)] используется для оценки расстояния и скорости безболевой ходьбы, а также учитывает способность подниматься без боли по лестнице, степень перемежающейся хромоты, присутствие других симптомов, ограничивающих способность к нормальной ходьбе (одышка, неприятные ощущения в грудной клетке, сердцебиение и др.) [4]. Опросник WIQ неоднократно использовался в контролируемых клинических исследованиях и был валидирован со многими инструментальными тестами, включая нагрузочный тредмил-тест, тест 6-минутной ходьбы и определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) [5]. Этот популярный опросник переведен на многие языки, проводились сопоставления результатов тестирования «локализованных» версий WIQ с оригинальной английской версией и выявлена хорошая воспроизводимость [6–8]. Однако стандартизованная версия опросника нарушения ходьбы на русском языке в литературе не встречается. Есть только отдельные упоминания о его использовании в клинических исследованиях на территории России [9]. Существуют и другие, менее популярные опросники для оценки толерантности к нагрузкам, а также более сложные анкеты, затрагивающие вопросы самообслуживания, социальных функций, настроения и др.

Цель нашего исследования — оценка влияния гипотензивной терапии и мероприятий по вторичной профилактике осложнений на качество жизни пациентов с мультифокальным атеросклерозом, в частности с ИБС и поражением артерий нижних конечностей.

Материалы и методы

Предварительное обследование, которое включало оценку жалоб и анамнеза, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), измерение «офисного» артериального

давления (АД) и определение ЛПИ с помощью осциллометрических тонометров высокой точности [10], прошли 232 больных с АГ из различных медицинских учреждений г. Москвы. У 123 из них обнаружено снижение ЛПИ (0,9 и ниже) с одной или двух сторон, 31 обследованный дал согласие участвовать в дальнейшей программе. Из их числа в исследование были включены 30 больных с АГ, имеющих по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) артерий нижних конечностей гемодинамически значимые стенозы. Среди них было 22 мужчины и 8 женщин, средний возраст пациентов составил 68 лет. Критерием включения также являлось подписание информированного согласия на участие в исследовании.

К моменту включения в исследование у 25 (83 %) больных отмечались приступы стенокардии, 13 (43 %) пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда. Операция коронарного шунтирования или коронарная ангиопластика была проведена 10 (33 %) пациентам. Сахарным диабетом страдали 9 (30 %) больных. Нарушения липидного обмена наблюдались у 29 (97 %) человек. Курили 7 (23 %) больных, 8 (26 %) человек курили ранее, но бросили курить к моменту включения в исследование.

В связи с тем что набор пациентов проводился в лечебных учреждениях, большинство больных на момент включения в исследование принимали гипотензивные, антиангинальные препараты, статины, однако эффективность лечения была недостаточной. Часть пациентов принимали препараты нерегулярно. Данные о предшествующей терапии приведены в табл. 1.

Исходно больным проводили измерение «офисного» АД, регистрацию ЭКГ в 12 отведениях (прибор АТ-104, Schiller), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) и АД (СМАД) с помощью комплекса «Союз» (компания «ДМС Передовые технологии»). Анализировали пульсовое, среднее систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД),

Таблица 1. Доля пациентов, принимавших препараты различных групп на момент включения в исследование (n = 30)

Группы препаратов	Число пациентов, n (%)
Бета-блокаторы	22 (73)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	23 (77)
Нитраты	12 (40)
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	8 (27)
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	2 (7)
Диуретики	9 (30)
Сартаны	3 (10)
Статины	7 (23)
Аспирин	12 (40)
Клопидогрел	3 (10)

индексы времени повышенного САД и ДАД за сутки, среднее САД и ДАД в дневные и ночные часы, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за сутки, количество эпизодов ишемии и их общую продолжительность, проводили биохимическое исследование крови. Всем больным выполняли УЗИ артерий нижних конечностей (прибор EnVisor, Philips). Для оценки качества жизни проводили анкетирование по модифицированному опроснику нарушения ходьбы WIQ и тест 6-минутной ходьбы [11].

В дальнейшем проводили подбор гипотензивной и при необходимости антиангинальной терапии с целью достижения целевого уровня АД и уменьшения или устранения приступов стенокардии. Учитывая высокий риск осложнений, замена препаратов происходила сразу, без периода отмены принимаемых ранее препаратов.

Всем больным назначали амлодипин, при недостаточном гипотензивном и антиангинальном эффекте дополнительно назначали бисопролол. При необходимости использовали тройную комбинацию — амлодипин + бисопролол + лизиноприл.

Кроме того, больным был назначен аторвастатин в дозе 10 мг/сут и, после стабилизации АД, аспирин в дозе 100 мг/сут. Больным были даны рекомендации по соблюдению диеты, снижению массы тела, рациональной физической активности и отказу от курения. При необходимости назначались пролонгированные нитраты.

Контрольные визиты проводились через 1 и 2 мес и включали регистрацию ЭКГ и измерение «офисного» АД. Также были проанализированы данные, полученные при самостоятельном измерении АД и ЧСС. При необходимости визиты больных были более частыми.

Через 3 мес повторяли регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, измеряли «офисное» АД, проводили суточное мониторирование АД и ЭКГ, биохимическое исследование крови. Через 6 мес проводили все исследования, которые выполнялись исходно.

Полученные результаты оценивали с использованием методов описательной статистики, для сравнения и оценки значимости применяли непараметри-

ческие статистические методы. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий между вариантными рядами, при $p > 0,05$ разницу между величинами расценивали как статистически незначимую. Данные представлены как медиана [25-й; 75-й перцентиль] или доля (%).

Результаты

Во время исходного обследования уровень «офисного» АД у всех больных превышал 140/90 мм рт. ст. При анализе данных СМАД отмечались повышенные уровни САД и ДАД у всех пациентов. Для снижения АД у большинства больных потребовалась комбинация из 3 препаратов различных групп: бисопролола, амлодипина, лизиноприла (табл. 2).

Проводимые лечебные мероприятия (подбор терапии, рекомендации по изменению образа жизни и питания) позволили скорректировать в положительную сторону основные факторы риска у пациентов (табл. 3).

Статистически значимое снижение «офисного» АД через 3 и 6 мес лечения подтверждалось результатами СМАД (табл. 4).

Анализ показателей САД и ДАД в дневные и ночные часы, индексы времени САД и ДАД также демонстрировали гипотензивный эффект проводимой терапии.

Таблица 2. Число больных, получавших бисопролол, амлодипин и лизиноприл, и средние суточные дозы препаратов ($n = 30$)

Препарат	Число больных, получавших препарат	Средняя суточная доза, мг
Амлодипин	30	8,7 (5–15)
Бисопролол	26	5,8 (2,5–10)
Лизиноприл	21	13,2 (2,5–20)
Комбинация из 3 препаратов	20	

Таблица 3. Коррекция модифицируемых факторов риска у пациентов через 3 и 6 мес после начала лечения ($n = 30$)

Факторы риска	Пациенты, исходно имевшие фактор риска, n	Через 3 мес		Через 6 мес	
		Достигнут целевой уровень показателя, n	Показатель снизился, но целевой уровень не достигнут, n	Достигнут целевой уровень показателя, n	Показатель снизился, но целевой уровень не достигнут, n
Повышение «офисного» АД ¹	30	28	2	28	2
ЛНП ²	29	21	7	22	6
Курение	7	0	7	0	7
ИМТ ³ > 25 кг/м ²	24	1	5	1	5

¹Уровень «офисного» АД < 140/90 мм рт. ст.; для больных сахарным диабетом < 130/85 мм рт. ст.

²ЛНП — липопротеиды низкой плотности; целевой уровень < 1,8 ммоль/л.

³ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 4. Показатели «офисного» АД и СМАД исходно и на фоне лечения

Параметры	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	p^1	p^2	p^3
«Офисное» САД	153 [150; 162]	127 [121; 132]	123 [119; 132]	< 0,05	< 0,05	0,24
«Офисное» ДАД	92 [82; 94]	78 [70; 81]	76 [72; 80]	< 0,05	< 0,05	0,92
Среднее САД за 24 ч	144	122	123	< 0,05	0,05	0,16
Среднее ДАД за 24 ч	83 [74; 88]	75 [69; 80]	75 [68; 76]	< 0,05	< 0,05	0,49

Примечание. p^1 — сравнение показателей АД исходно и через 3 мес после начала лечения; p^2 — сравнение показателей АД исходно и через 6 мес лечения; p^3 — сравнение показателей АД через 3 и через 6 мес лечения

При УЗДГ артерий нижних конечностей у всех пациентов был обнаружен хотя бы один гемодинамически значимый стеноз (стеноз артерии на 60 % и более) [2]. Для расчетов брали максимальные стенозы в каждом из отделов: подвздошно-бедренном сегменте, общей бедренной артерии, поверхностной бедренной артерии, глубокой бедренной артерии, подколенной артерии, задней большеберцовой артерии, передней большеберцовой артерии. В большинстве случаев имело место многосегментарное и двустороннее атеросклеротическое поражение артерий.

Через 6 мес всем пациентам проводили повторную УЗДГ артерий нижних конечностей. В табл. 5 представлены результаты определения общего количества атеросклеротических бляшек в артериях нижних ко-

нечностей у обследованных пациентов до начала лечения и через 6 мес на фоне лечения.

У большинства больных значимых изменений сосудов по данным УЗДГ не произошло.

Качество жизни пациентов с гемодинамически значимыми стенозами артерий нижних конечностей оценивали по результатам анкетирования с помощью опросника WIQ, а также по тесту 6-минутной ходьбы. Как следует из табл. 6, через 6 мес терапии, по данным опросника WIQ, увеличились такие показатели, как расстояние ходьбы и ее скорость, при этом симптомы, снижающие толерантность к нагрузке (одышка, неприятные ощущения в грудной клетке, сердцебиение), уменьшились, что демонстрируется увеличением баллов в разделах «шкала симптомов, возникающих при ходьбе», «шкала боли и судорог в ногах».

При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечено статистически значимое увеличение расстояния, которое способны проходить больные [с 258 (215; 301) до 301 (300; 344) м, $p < 0,05$]. Эти данные могут свидетельствовать об увеличении толерантности к физической нагрузке и улучшении качества жизни пациентов.

Большинство больных отметили уменьшение приступов стенокардии несмотря на повышение физической активности. Нами проанализированы данные СМЭКГ для оценки наличия ишемических депрессий сегмента ST (табл. 7). На фоне увеличения толерантности к физической нагрузке и активизации больных количество ишемических депрессий, их продолжительность и степень не увеличились, а, напротив, уменьшились, т. е. наблюдалась достоверная положительная динамика. Следует отметить, что из 12 пациентов, ранее принимавших пролонгированные нитраты, только у 2 сохранилась потребность в их назначении.

Обсуждение

В ряде крупных исследований отмечалась важность проведения у больных с мультифокальным атеросклеротическим поражением артерий вторичной профилактики осложнений, в том числе назначения гипотензивной терапии в полном объеме [12]. Очевидно, что используемые препараты не должны оказывать негативного влияния на периферическое артериальное

Таблица 5. Общее число стенозов исходно и через 6 мес после начала лечения по данным УЗДГ артерий нижних конечностей

Величина стеноза	До лечения	Через 6 мес лечения
Стеноз менее 60 %	98	114
Стеноз 60–99 %	58	49
Окклюзия	29	34
Всего	185	197

Таблица 6. Результаты анкетирования по опроснику WIQ и теста 6-минутной ходьбы исходно и через 6 мес на фоне лечения

Критерии анкетирования	Исходно	Через 6 мес лечения	p
Шкала пройденного расстояния, м	1323 [779; 1818]	2358 [1626; 2718]	< 0,05
Шкала скорости ходьбы, км/ч	18,4 [16; 24]	26,4 [18,4; 35,6]	< 0,05
Шкала симптомов, возникающих при ходьбе, баллы	16 [13; 18]	19 [17; 20,25]	< 0,05
Шкала боли и судорог в ногах, баллы	6 [5; 8,25]	9 [7,75; 12]	< 0,05
Шкала подъема по лестнице, баллы	7,5 [6; 8,25]	10 [8,75; 12]	< 0,05

Таблица 7. Показатели СМЭКГ исходно, через 3 и 6 мес лечения

Показатели	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	p^1	p^2	p^3
Средняя ЧСС за сутки, уд/мин	71 [66;79]	65 [61;70]	65 [60;70]	< 0,05	< 0,05	0,4
Число эпизодов депрессии сегмента ST за 24 ч	5 [3; 12]	1 [0; 3]	1 [0; 2]	< 0,05	< 0,05	0,5
Длительность эпизодов ишемической депрессии сегмента ST, минут за 24 ч	14,7 [5,1; 40]	1,6 [0; 14]	0,1 [0;8]	< 0,05	< 0,05	0,18
Суммарный индекс ишемической нагрузки, мВ×мин за 24 ч	2,9 [0,7; 8,4]	0,4 [0; 2,6]	0,2 [0; 1]	< 0,05	< 0,05	0,29

Примечание. p^1 — сравнение показателей исходно и через 3 мес; p^2 — сравнение показателей исходно и через 6 мес; p^3 — сравнение показателей, полученных через 3 и 6 мес.

русло и обладать нежелательными метаболическими эффектами. Выбор лекарственных средств в нашем исследовании определялся именно этими критериями.

Амлодипин, являясь эффективным гипотензивным препаратом, одновременно оказывает выраженное антиангинальное действие, также есть сведения о его способности замедлять прогрессирование атеросклероза [13]. Бисопролол как представитель группы селективных бета-блокаторов является одним из основных препаратов в лечении ИБС и, по современным представлениям, не ухудшает состояние больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей [2].

Использование комбинации амлодипина с бисопрололом может оказаться весьма эффективным и безопасным за счет синергических эффектов [14].

В настоящее время в отечественной практике доступна фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина — Конкор АМ. Ее использование позволяет сократить количество принимаемых препаратов и повысить приверженность пациентов к лечению.

Лизиноприл — представитель группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Этот препарат демонстрирует высокую эффективность в лечении АГ в различных возрастных группах [15]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано протективное действие препарата на артериальную стенку [16].

В настоящее время широко обсуждаются проблемы низкой приверженности к лечению у пациентов высокого риска осложнений и вырабатываются методы по их преодолению [17, 18]. Большую трудность представляют и мероприятия, направленные на мотивацию больных к изменению характера питания и образа жизни. В нашем исследовании, так же как и в ранее проведенных работах [17], продемонстрирована низкая приверженность к лечению в группе больных, имеющих высокий риск осложнений: сочетанная патология коронарных артерий и артерий нижних конечностей на фоне АГ. Из отобранных для включения в исследование больных, которые с высокой долей вероятности имели стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (о чем свидетельствовал сниженный ЛПИ), только 13 % дали согласие на участие в программе. Очевидны трудности при проведении вторичной профилактики даже у пациентов, ко-

торые согласились сотрудничать. Нам удалось повлиять на 2 важных фактора риска: снизить АД до целевого уровня и у части больных снизить уровень липопротеидов низкой плотности. Также мы добились регулярного приема препаратов, но существенного изменения образа жизни пациентов не произошло.

Данные анкетирования WIQ демонстрировали улучшение качества жизни у большинства пациентов. Это подтверждается результатами теста 6-минутной ходьбы. Интересно отметить, что, несмотря на более высокую физическую активность, количество приступов стенокардии уменьшилось, сократилось количество эпизодов депрессии сегмента ST по данным СМЭКГ.

Таким образом, у подавляющего числа больных АГ и атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей при использовании терапии бисопрололом, амлодипином и лизиноприлом удалось добиться снижения АД до целевого уровня. При этом отмечалось улучшение качества жизни (о чем свидетельствуют данные опросника WIQ), увеличение толерантности к физическим нагрузкам. Это произошло за счет снижения частоты приступов стенокардии, уменьшения выраженности одышки, сердцебиения, а также симптомов, связанных с поражением артерий нижних конечностей (перебегающая хромота, слабость и судороги ног).

Положительное влияние гипотензивной терапии на прогноз жизни у больных с клиническими проявлениями атеросклероза не вызывает сомнений. Учитывая низкую приверженность к лечению в этой группе, данные о хорошей переносимости препаратов и положительном влиянии на качество жизни могут помочь врачу повысить мотивацию пациентов к проведению длительного лечения в полном объеме. Назначение фиксированных лекарственных комбинаций может упростить понимание схемы лечения больным и уменьшить количество принимаемых ежедневно таблеток.

Заключение

У подавляющего числа больных АГ в сочетании с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей терапия бисопрололом, амлодипином и лизиноприлом позволяет добиться снижения АД до целевого уровня, при этом отмечается улучшение качества жизни и увеличение толерантности к физическим нагрузкам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бузиашвили Ю.И. Диагностика и лечение мультифокального атеросклероза. В кн.: Лекции по кардиологии. Под ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2001. Т. 2. С. 142–61.
2. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(22):2851–906.
3. Nehler M.R., McDermott M.M., Treat-Jacobson D. et al. Functional outcomes and quality of Life in peripheral arterial disease: current status. *Vasc Med* 2003;8(2):115–26.
4. Hiatt W.R., Nawaz D., Regensteiner J.G., Hossack K.F. The evaluation of exercise performance in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1988;12:525–32.
5. Nicolai S.P., Kruidenier L.M., Rouwet E.V. et al. The walking impairment questionnaire: An effective tool to assess the effect of treatment in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2009;50(1):89–94.
6. Ikeda S., Kobayashi M., Shigematsu H. et al. Development of the Japanese Version of Walking Impairment Questionnaire (WIQ). *J Jpn Coll Angiol* 2005;45(4):233–40.
7. Collins T.C., Suarez-Almazor M., Petersen N.J., O'Malley K.J. A Spanish translation of the Walking Impairment Questionnaire was validated for patients with peripheral arterial disease. *J Clin Epidemiol* 2004;57(12):1305–15.
8. Jie Wang, Yan Cui, Bian R.W. et al. Validation of the Chinese version of the Walking Impairment Questionnaire in patients with both peripheral arterial disease and type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2011;8(1):29–34.
9. Hiatt W.R., Regensteiner J.G., Creager M.A. et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110(8):616–22.
10. Порога А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. Методы определения лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при массовых обследованиях. *Consilium Medicum* 2009;11(10):66–71.
11. Regensteiner J.G., Steiner J.F., Hiatt W.R. Exercise training improves functional status in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1996;23(1):104–15.
12. Dilie M., Mlaco A., Helji- B. et al. Arterial hypertension as a risk factor multifocal atherosclerosis. *Med Arh* 2002;56(2):93–6.
13. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(3):1503–10.
14. Rana R., Patil A. Efficacy and safety of bisoprolol plus amlodipine fixed dose combination in essential hypertension. *The Indian Practitioner* 2008; 61(4):225–34.
15. Black H.R., Davis B., Barzilay J. et al. Metabolic and clinical outcomes in nondiabetic individuals with the metabolic syndrome assigned to chlorthalidone, amlodipine, or lisinopril as initial treatment for hypertension: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Diabetes Care* 2008;31(2):353–60.
16. Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000;102(12):1388–93.
17. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Фофанова Т.В. Повышение приверженности к терапии: «дело техники»? Сердечн недостат 2011;12(4):238–43.
18. Benson J., Britten N. Patients' views about taking antihypertensive drugs: questionnaire study. *BMJ* 2003;326:1314–5.