

# Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии

**Г.Н. Гороховская**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-2941-4157, e-mail: gorohovskaya@list.ru

**В.Л. Юн**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0988-1812, e-mail: yun.v.l@inbox.ru

**А.И. Мартынов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1786-0456, e-mail: anatmartynov@mail.ru

**Ю.А. Васюк**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1296-941X, e-mail: yvasyuk@yandex.ru

**С.В. Моисеенко**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1790-3911, e-mail: svmoiseenko@mail.ru

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

## Резюме

Несмотря на достижения современной медицины, артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одной из основных причин фатальных осложнений, таких как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, приводящих к инвалидизации и смертности пациентов, в т. ч. трудоспособного возраста. Распространенность АГ значительно выше у лиц пожилого и старческого возраста, однако у лиц молодого и среднего возраста в последнее время она приобретает тенденцию к увеличению. Так, по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25–64 лет, распространенность АГ у лиц данной возрастной группы составила 44%. К 2025 г. прогнозируется прирост количества пациентов с АГ на 15–20%, таким образом, оно составит около 1,5 млн человек в мире. В связи с частой встречаемостью АГ и связанных с ее развитием осложнений дальнейшее изучение патогенетических механизмов, развитие диагностических методов обследования, проведение профилактических мероприятий и поиск новых возможностей лечения фиксированными комбинированными препаратами является актуальным направлением современной медицины. В данной статье представлен обзор клинических исследований компонентов (лизиноприла и индапамида) рациональной комбинации ингибитора АПФ + диуретика и клинический пример.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, антигипертензивная терапия, комбинированная антигипертензивная терапия, лизиноприл, индапамид

**Для цитирования:** Гороховская Г.Н., Юн В.Л., Мартынов А.И., Васюк Ю.А., Моисеенко С.В. Современные возможности фиксированной комбинации ингибитора АПФ и диуретика в лечении артериальной гипертензии. *Медицинский совет.* 2019;(16):10-18. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-10-18.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Current perspectives on fixed-dose ACE inhibitor-diuretic combination therapy in the management of arterial hypertension

**Galina N. Gorokhovskaya**<sup>✉1</sup>, ORCID: 0000-0002-2941-4157, e-mail: gorohovskaya@list.ru

**Viktoriya L. Yun**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0988-1812, e-mail: yun.v.l@inbox.ru

**Anatoliy I. Martynov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1786-0456, e-mail: anatmartynov@mail.ru

**Yuriy A. Vasyuk**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-1296-941X, e-mail: e-mail: yvasyuk@yandex.ru

**Svetlana V. Moiseenko**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0003-1790-3911, e-mail: svmoiseenko@mail.ru

<sup>1</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 1127473, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15, Marshala Timoshenko Street, Moscow, 121359, Russia

## Abstract

Despite our achievements in modern medicine, arterial hypertension (AH) remains one of the main causes of fatal complications, such as myocardial infarction and acute cerebrovascular accident leading to disability and mortality of patients, including those of working age. The prevalence of hypertension is significantly higher among old and senile age population, however, it has recently tended to increase in young and middle-aged people. Thus, the Russian epidemiological ESSE-RF study, in which representative sample of the Russian population aged 25–64 years were studied, showed that the prevalence of hypertension in individuals of that age group was 44%. It was predicted that the world's burden of hypertension would increase by 15–20% to approximately 1.5 million people in the year 2015. Due to the high incidence of hypertension and complications associated with hypertension development, further study of pathogenetic mechanisms, development of diagnostic examination methods, prophylactic measures and

the search for new treatment options with fixed-dose combination drugs is an important area of modern medicine. This article provides an overview of clinical studies of the components (lisinopril and indapamide) of a rational ACE inhibitor–diuretic combination and a clinical example.

**Keywords:** arterial hypertension, blood pressure, antihypertensive therapy, combination antihypertensive therapy, lisinopril, indapamide

**For citation:** Gorokhovskaya G.N., Yun V.L., Martynov A.I., Vasyuk Yu.A., Moiseenko S.V. Current perspectives on fixed-dose ACE inhibitor–diuretic combination therapy in the management of arterial hypertension. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):10-18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-10-18.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации артериальная гипертензия (АГ) остается одной из самых актуальных медико-социальных проблем. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ, которое проводилось в 9 регионах в 2012–2013 гг. и включало данные 5 563 мужчин и 9 737 женщин в возрасте 25–64 лет [1], распространенность АГ составила 44% (48,2% у мужчин и 40,8% у женщин). В то же время число больных, эффективно контролируемых АД, составляет около 6–7%. Высокая значимость данного заболевания обусловлена не только его широкой распространенностью, но и тем, что АГ является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и церебрального инсульта, определяющих высокую смертность населения трудоспособного возраста [1–4]. При снижении АД всего на 13/6 мм рт. ст. уменьшается риск развития мозгового инсульта в среднем на 40% и риск ИМ – на 16%. Среди лиц, страдающих АГ, смертность почти в 2 раза выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД. В связи с этим стратегической целью лечения АГ является максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этого требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курения, дислипидемии, гипергликемии, ожирения), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний (ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) и др.) [5].

Таким образом, объясняется актуальность изучения основ патогенеза и возможных путей фармакотерапии данной патологии, что в конечном итоге должно обеспечить улучшение прогноза у больных при длительном применении такой терапии [6].

## ВЫБОР ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА И ДИУРЕТИКА

Выбор оптимальной терапии представляет собой непростую задачу, особенно с учетом расширения фармацевтического рынка и появления большого количества новых лекарственных средств (ЛС), а также в связи с

ростом распространенности коморбидных состояний, которые во многом затрудняют проведение лекарственной терапии и требуют особого внимания к контролю эффективности и безопасности препарата [7].

Согласно современным рекомендациям, для лечения АГ применяются 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы (ББ) [8–11]. Способность предупреждать развитие ССО для них доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и обусловлена в основном непосредственным снижением АД. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов, альфа-адреноблокаторы и прямые ингибиторы ренина (ПИР) [12].

Начиная с рекомендаций ESH/ESC 2007 г., подчеркивается недостаточная эффективность монотерапии любым антигипертензивным препаратом независимо от его класса, в особенности у больных АГ 2-й и 3-й степени. В связи с этим на старте лечения большинству больных АГ может быть с успехом назначена низкодозовая комбинированная терапия, неизменно более эффективно снижающая АД, чем монотерапия, даже комбинированная терапия в низких дозах обычно более эффективна, чем монотерапия в максимальной дозе [13]. Кроме того, сочетание лекарственных средств, направленных на несколько механизмов повышения АД, таких как блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вазоконстрикции, стимуляция диуреза, позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [14]. Метаанализ более 40 исследований показал [15], что комбинация двух препаратов из любых 2 классов антигипертензивных средств увеличивает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы 1 препарата. Наконец, было показано, что комбинации двух препаратов в качестве начальной терапии являются безопасными и хорошо переносятся, без какого-либо риска эпизодов гипотонии, даже когда они назначаются пациентам с ГБ 1-й степени [16]. Неблагоприятные события, ведущие к прекращению лечения, у этой категории пациентов являются нечастыми [17]. Комбинации двух АГП в фиксирован-

ных дозах в одной таблетке рекомендуются всем пациентам с АГ, т. к. уменьшение числа ежедневно принимаемых таблеток улучшает приверженность лечению [12].

Одной из рациональных комбинаций АГП для лечения больных АГ является комбинированная терапия ИАПФ + диуретик. Обладая мочегонным и вазодилатирующим действием, диуретики способствуют активации РААС, антигипертензивный эффект ИАПФ реализуется посредством снижения образования ангиотензина II. Комбинация ИАПФ + диуретик вследствие потенцирования антигипертензивного действия позволяет существенно увеличить число пациентов, отвечающих на терапию, в т. ч. при нормо- и низкорениновой формах АГ. Комбинированная терапия ИАПФ + диуретик позволяет предотвратить возможную гипокалиемию, развивающуюся на фоне монотерапии диуретиком. Ингибиторы АПФ нейтрально влияют на показатели липидного, углеводного, пуринового обменов, что ослабляет неблагоприятное влияние на них диуретика [18].

В настоящее время существует большое количество фиксированных комбинаций лекарственных препаратов, и, безусловно, они имеют ряд преимуществ по сравнению с произвольной комбинированной терапией двумя и более АГП [19]: простота назначения и процесса титрования дозы, повышающие приверженность пациентов лечению; потенцирование антигипертензивного эффекта лекарственных препаратов, входящих в данную комбинированную таблетку; увеличение процента пациентов, отвечающих на назначение лекарственной формы за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов; уменьшение частоты побочных эффектов за счет небольшой дозы входящих в состав таблетки препаратов, их взаимной нейтрализации; уменьшение стоимости лечения, т. к. цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость отдельно взятых компонентов.

Анализируя каждый из данных компонентов (ИАПФ, диуретик), необходимо оценить доказательную базу, основанную на РКИ.

Одним из самых распространенных и часто назначаемых ИАПФ является лизиноприл. Преимущества лизиноприла перед другими ИАПФ заключаются в том, что он является исходно активной лекарственной формой с длительным периодом действия и практически не связывается с белками крови. Отсутствие биотрансформации в печени позволяет эффективно и безопасно применять лизиноприл у больных с различными нарушениями функций этого органа [20]. Выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения составляет 12 ч. На его эффективность и безопасность не оказывает влияние одновременное назначение других лекарственных средств, включая антикоагулянты, сердечные гликозиды, антиаритмические средства.

Действие препарата проявляется примерно через 60 мин, возрастает на протяжении 6–7 ч и продолжается в течение суток, что обеспечивает удобный режим назначения – однократно в течение суток [21].

В отличие от большинства других ИАПФ лизиноприл не содержит сульфгидрильной группы, являющейся при-

чиной ряда побочных эффектов (нейтропении и протеинурии) [22].

Лизиноприл расширяет преимущественно артериолы, приводя к уменьшению общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и снижению АД. Способность уменьшать тонус вен приводит к уменьшению венозного возврата крови к сердцу и рефлекторному уменьшению сердечного выброса. Снижение концентрации ангиотензина II закономерно уменьшает выработку альдостерона, что способствует увеличению диуреза и сокращению объема циркулирующей крови (ОЦК) [23].

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ИАПФ, в т. ч. лизиноприл, не только эффективно снижают и контролируют уровень АД, но и оказывают благоприятное воздействие на состояние органов-мишеней при АГ – миокард, сосуды, почки (подавляя активность как плазменных, так и тканевых звеньев РААС, ИАПФ могут предотвращать и даже вызывать обратное развитие изменений, происходящих в органах-мишенях при АГ). Состояние органов-мишеней при АГ имеет важное прогностическое значение и определяет тактику ведения пациентов с АГ. Наличие признаков поражения органов-мишеней определяет принадлежность пациентов к группе высокого риска, частота развития ССО в которой составляет 20–30% в течение ближайших 10 лет [12].

Наиболее ранним эхокардиографическим признаком формирования гипертонического сердца является нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка. Под действием ангиотензина II и альдостерона увеличивается синтетическая функция фибробластов, что приводит к накоплению в миокарде волокон коллагена, увеличению его жесткости и снижению податливости стенок сердца. В дальнейшем происходит увеличение массы миокарда левого желудочка. Развитие гипертрофии миокарда у больных АГ имеет неблагоприятное прогностическое значение, т. к. ассоциируется с увеличением риска развития ССО в 2–6 раз [24]. Кроме того, дальнейшее прогрессирование гипертрофических и фиброзных изменений в миокарде может приводить к снижению сократительной способности миокарда и развитию систолической сердечной недостаточности. Получены данные, свидетельствующие о регрессе гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне лечения лизиноприлом, а также об улучшении функции эндотелия. Механизм регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка при применении лизиноприла обусловлен как гемодинамическими, так и метаболическими эффектами препарата: ингибированием образования ангиотензина, оказывающим отрицательное действие на давление в левом желудочке и коронарное кровотока, и предупреждением распада брадикинина, который, напротив, повышает давление в левом желудочке, способствует усилению коронарного кровотока и сократимости миокарда. Таким образом, на фоне длительной терапии ИАПФ, в частности лизиноприлом, наблюдается обратное развитие гипертрофии миокарда и улучшение функционального состояния левого желудочка [25].

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности лизиноприла у больных с АГ,

было исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). В этом исследовании сравнивали влияние на исходы АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ИАПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл назначался в дозах 10–40 мг/сут. В данном исследовании, в котором приняли участие 15 255 пациентов с АГ, не было зарегистрировано различий между диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция по влиянию на первичную конечную точку – фатальную ИБС и нефатальный ИМ. Был также сделан вывод о том, что АД с помощью лизиноприла можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт. ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов. К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска развития новых случаев СД у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, уровень глюкозы крови оказался ниже. Эти различия достигли достоверности уже через 2 года и оставались значимыми до его окончания [26].

В исследовании G. S. Stergiou et al. с 32 больными, получавшими 80 мг телмисартана или 20 мг лизиноприла, были получены результаты, которые не отличались по значениям АД как при офисном измерении, так и по данным суточного мониторирования АД. Таким образом, в данном сравнительном клиническом исследовании было выявлено, что антигипертензивная активность лизиноприла не уступает эффективности телмисартана – одного из самых распространенных представителей блокаторов рецепторов ангиотензина II [27].

В исследованиях M. Diamant и K. Landmark et al. было проведено прямое сравнение антигипертензивной эффективности эналаприла и лизиноприла, по результатам которых было доказано превосходство лизиноприла при сопоставимой переносимости обоих препаратов [23].

В Норвежском многоцентровом исследовании была изучена гипотензивная эффективность, переносимость и влияние лизиноприла (средняя доза 18,8 мг) и нифедипина (средняя доза 37,4 мг) на качество жизни у 828 больных с мягкой и умеренной АГ. Лизиноприл был более эффективен в отношении снижения АД, лучше переносился больными. Оба препарата одинаково хорошо влияли на качество жизни больных [26].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TROPHY было проведено сравнительное изучение эффективности 12-недельной терапии 232 больных с ожирением и АГ лизиноприлом и гидрохлортиазидом (ГХТ). Данные СМАД показали, что лизиноприл и ГХТ эффективно снижали АД на протяжении суток по сравнению с плацебо

( $p < 0,001$ ). Однако снижение ДАД ниже 90 мм рт. ст. отмечено у 60% больных, леченных лизиноприлом, и лишь у 43% больных, леченных ГХТ ( $p < 0,05$ ). Важно, что большая часть больных (57%), принимавших лизиноприл, оставались на дозе 10 мг в течение всего периода лечения, в то время как большинству больных, получавших ГХТ (71%), необходимо было увеличение дозы до 25–50 мг/сут, что сопряжено с крайне неблагоприятными метаболическими эффектами. Оба препарата не оказали существенного влияния на уровень инсулина и липидный профиль, однако уровень глюкозы плазмы через 12 нед. различался существенно ( $p < 0,001$ ) в группах лизиноприла (–0,21 ммоль/л) и ГХТ (+0,31 ммоль/л) [22].

В двухлетнем исследовании ELVERA (Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) изучалось влияние лизиноприла и амлодипина на массу миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пожилых больных с АГ, не получавших антигипертензивной терапии. В исследование были включены 166 больных АГ (ДАД 95–115 мм рт. ст. и САД 160–220 мм рт. ст.) в возрасте от 60 до 75 лет: 81 больной получал амлодипин в дозе 2–10 мг/сут, 85 больных получали лизиноприл в дозе 10–20 мг/сут. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) уменьшился на 25,7 г/м<sup>2</sup> в группе амлодипина и на 27 г/м<sup>2</sup> в группе лизиноприла [28].

В исследовании SAMPLE приняли участие 206 больных с АГ и гипертрофией левого желудочка. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут в сочетании с ГХТ (12,5–25 мг/сут) и без него наблюдалось адекватное снижение АД и уменьшение ИММЛЖ на 15,8% [22].

Таким образом, ИАПФ принадлежит важная роль среди антигипертензивных препаратов, однако, по имеющейся базе доказательной медицины, другие классы гипотензивных препаратов, в т. ч. класс диуретиков, не уступают по эффективности и являются равносильными по влиянию на прогноз АГ.

Из всех классов препаратов, используемых при длительном лечении АГ, диуретики являются одним из самых давно применяемых. Потенцируя эффект других лекарственных групп, они являются неотъемлемой частью комбинированной антигипертензивной терапии, действие которой может проявляться на начальных этапах лечения больных с АГ. В Европейских и Американских кардиологических рекомендациях тиазидоподобные диуретики также рекомендуются к использованию при лечении АГ в режиме комбинированной терапии [29].

Одним из достойных представителей нового поколения тиазидоподобных диуретиков является препарат индапамид, имеющий клиническую историю как эффективный антигипертензивный препарат с хорошей переносимостью. Его краткосрочное действие опосредовано влиянием на проксимальный отдел дистальных канальцев нефрона, что обуславливает наличие натрийуретического эффекта, характерного для представителей класса диуретиков. Однако у данного представителя семейства диуретиков существует и дополнительная антигипертензивная активность, проявляющаяся, прежде всего, вазодилатирующим эффектом [31].

Антигипертензивный эффект индапамида сравнивался в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с эффектом амлодипина (5 мг/сут) и ГХТ (25 мг/сут). В исследование было включено 605 пациентов с АГ (средний возраст 72,4 года), которые получали терапию на протяжении 3 мес. В результате исследования произошло снижение АД во всех группах лечения, число пациентов, ответивших на монотерапию, было выше в группе применения индапамида (75,3%) в сравнении с группами, где применяли амлодипин (66,9%) и ГХТ (67,3%). В подгруппе пациентов с изолированной систолической АГ наблюдалась аналогичная тенденция: число ответивших на терапию индапамидом составило 84,2%, амлодипином — 80% и ГХТ — 71,4% [31].

В многоцентровом исследовании LIVE (Left ventricle hypertrophy: Indapamide Versus Enalapril) были показаны органопротекторные свойства индапамида. В данном исследовании проводилось сравнительное изучение влияния терапии индапамидом и эналаприлом на регрессию массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). В исследование были включены 505 пациентов (255 — в группу применения индапамида и 250 — эналаприла) с мягкой и умеренной АГ и увеличением ММЛЖ (> 120 г/мл у мужчин и > 100 г/мл у женщин). Больным в течение 1 года назначался индапамид ретард 1,5 мг/сут или эналаприл в дозе 20 мг/сут в один прием. В результате было показано, что лечение индапамидом ретард приводило к достоверному снижению ММЛЖ ( $p < 0,001$ ) при сравнении с результатами лечения эналаприлом. Индапамид ретард также в большей степени приводил к регрессии гипертрофии левого желудочка по сравнению с эналаприлом ( $p < 0,049$ ) [32].

В ходе исследования NESTOR был доказан нефропротекторный эффект индапамида. У 570 включенных больных с АГ и СД 2 типа в течение года проводилось сравнительное изучение влияния индапамида ретард (1,5 мг) и эналаприла (10 мг) на выраженность микроальбуминурии. В результате исследования различий в выраженности антигипертензивного эффекта выявлено не было, но отмечено снижение скорости секреции альбуминов в группе эналаприла на 37%, а в группе индапамида ретард — на 45%. Нефропротекторный эффект индапамида ретард (1,5 мг) оказался сопоставимым с таковым эналаприла [30].

Таким образом, к настоящему времени в мире накоплена большая доказательная база по изучению эффективности, переносимости, преимуществ в отношении влияния на состояние органов-мишеней и показатели сердечно-сосудистого риска препаратов ИАПФ и диуретиков как сильных антигипертензивных ЛС.

Однако в лечении пациентов с АГ как на начальных стадиях заболевания, так и на этапе прогрессирующего поражения органов-мишеней часто возникает необходимость в использовании фиксированных комбинаций лекарственных препаратов с целью достижения дополнительных эффектов.

Одним из новых комбинированных ЛС является фиксированная комбинация ИАПФ (лизиноприла 5 мг) и диуретика (индапамида 1,5 мг). Каждый из этих препара-

тов имеет большую доказательную базу и широко применяется в лечении больных АГ.

Оба компонента обладают свойствами периферических вазодилататоров, усиливают антигипертензивные эффекты друг друга, при этом они отличаются метаболической нейтральностью, не вызывают нарушений углеводного и липидного обмена, что особенно актуально, учитывая большую распространенность метаболических нарушений в популяции пациентов с АГ [23].

Таким образом, сохранив все преимущества привычных для врачей и больных отдельных монокомпонентов, входящих в состав фиксированной комбинации, препарат открывает новые современные возможности фиксированных комбинаций в лечении АГ.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Больная М., 56 лет, поступила в кардиологическое отделение ГКБ с жалобами на головокружение, головные боли, шум в ушах, дискомфортные ощущения за грудной, одышку при физической нагрузке.

### *Anamnesis morbi*

Со слов больной, длительное время страдает гипертонической болезнью (около 10 лет). Максимальное давление 200/110 мм рт. ст. при адаптированном 140/90 мм рт. ст. Лекарственную терапию принимала нерегулярно (аспирин, эгилок, эналаприл), при необходимости по факту повышения АД на фоне ухудшения самочувствия. Около года назад стала отмечать появление болей за грудиной ноющего характера, дискомфортных ощущений за грудиной при умеренной физической нагрузке, купирующихся в покое.

Около 2 лет назад в связи с головными болями, головокружением была госпитализирована в ГКБ, где диагностирована ЦВБ.

Настоящее ухудшение состояния отмечает около месяца, когда наряду с дестабилизацией АД усилились вышеописанные жалобы.

Больная госпитализирована в плановом порядке для подбора гипотензивной терапии.

### *Anamnesis vitae*

Родилась в Москве 11.10.1963 г. Замужем, имеет троих детей. Дети родились в срок, доношенные, роды без особенностей. Менархе в 14 лет, далее менструации проходили регулярно, без осложнений. Климакс без осложнений. Менопауза с 55 лет, протекала без осложнений.

Работа: бухгалтер, без вредностей, на пенсии с 55 лет.

Питание нерегулярное, несбалансированное.

Вредные привычки: злоупотребление алкоголем по праздникам.

### *Перенесенные заболевания:*

В 2017 г. госпитализация в ГКБ N, где был поставлен диагноз ЦВБ, хроническая ишемия головного мозга.

Аллергию на лекарственные препараты отрицает, сезонные аллергии отрицает.

### *Наследственность:*

Мать болела гипертонической болезнью, умерла в 83 года от инфаркта миокарда. Отец умер от ишемического инсульта в 49 лет.

*Status praesens*

Общий осмотр:

Сознание ясное. Состояние средней степени тяжести. Положение активное.

Кожа и видимые слизистые розовые, кожа сухая. Отмечается пастозность голени, стоп.

Щитовидная железа не увеличена.

Лимфатические узлы: шейные, надключичные, подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненны.

Икроножные мышцы безболезненны, вены не расширены.

Кости при поколачивании безболезненны, суставы не изменены.

Температура тела – 36,6 °С.

Рост – 165 см, вес – 110 кг, ИМТ = 40,4. Окружность живота – 121 см.

**Система органов дыхания**

Грудная клетка правильной формы, ЧДД 16 в мин. Ритм дыхательных движений правильный.

Перкуторный звук ясный, легочный над всей поверхностью легких. Аускультативно дыхание везикулярное над всей поверхностью легких. Хрипы не выслушиваются.

**Сердечно-сосудистая система**

Шейные вены не изменены. Верхушечный толчок пальпируется в VI межреберье по среднеключичной линии, усилен, не разлитой.

Границы относительной сердечной тупости:

правая – VI межреберье по правому краю грудины,

левая – III межреберье по среднеключичной линии,

верхняя – III межреберье.

Аускультация сердца: 1-й и 2-й тоны приглушены.

Ритм правильный, 88 уд./мин, пульс умеренного наполнения, умеренного напряжения, АД 160/100 мм рт. ст.

**Пищеварительная система**

Язык влажный, не обложен.

Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, при пальпации безболезненный, участвует в акте дыхания.

Печень при пальпации мягкая, безболезненная, нижний край печени не выступает из-под реберной дуги. Желчный пузырь не пальпируется, симптом Орнтера отрицательный.

**Мочевыделительная система**

Почки не пальпируются, симптом Пастернацкого отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, регулярное.

**Нервно-психическое состояние и органы чувств**

Сознание ясное. Контактна. Слух, зрение сохранены. Параличи, парезы отсутствуют. Чувствительность в норме.

**Данные лабораторных, инструментальных методов исследования и консультаций специалистов (заключения):**

**Общий анализ крови** в пределах нормальных показателей.

**Общий анализ мочи** в пределах нормальных показателей.

**ЭКГ:** признаки гипертрофии левого желудочка с нарушением процесса деполяризации (сегмент ST в V5-V6).

**Эхо-КГ:** уплотнение стенок аорты, створок аортально-митрального клапанов. Гипертрофия левого желудочка.

Полости сердца не расширены. Сократительная способность ЛЖ удовлетворительная. Нарушение диастолической функции ЛЖ. Недостаточность митрального клапана 1 ст. Недостаточность трикуспидального клапана 1 ст. Тип геометрии ЛЖ соответствует концентрической гипертрофии. ФВ=46,0%.

**Биохимический анализ крови:** повышение ЛДГ, АЛТ, ЩФ является следствием злоупотребления пациенткой алкоголем накануне госпитализации.

Повышение уровня холестерина свидетельствует о дислипидемии и требует дополнительного исследования.

**Биохимический анализ крови (липидный спектр):**

Выявлена дислипидемия типа IIb (повышение уровня холестерина и триглицеридов).

**Консультация эндокринолога**

Ожирение III степени алиментарно-конституционального генеза, стабильное течение.

**Консультация окулиста**

Гипертензивно-склеротическая ангиопатия сетчатки. Гиперметропия средней степени.

**Клинический диагноз основного заболевания:**

Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, IV риска ССО.

ИБС, стенокардия напряжения II ФК.

**Осложнение:**

Недостаточность кровообращения I ст. (ХСН II ФК).

**Диагноз сопутствующего заболевания:**

Ожирение III степени алиментарно-конституционального генеза.

Дислипидемия IIb.

Цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга.

**Факторы риска:** ИБС, длительная артериальная гипертензия, дислипидемия с индексом атерогенности 7,0, пожилой возраст.

*Больной была проведена гипотензивная (лизиноприл 5 мг + индапамид 1,5 мг 1 р/сут), кардиопротекторная (бисопролол 5 мг 1 таб. 1 р/сут), антиагрегантная (ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 таб. 1 р/сут), метаболическая с антигипоксическим, ангиопротективным действием (р-р мельдония 10% 5 мл в/в по 10 мл 1 р/сут), ноотропная (р-р пирацетама 20% 10 мл в/в по 10 мл 1 р/сут), гиполипидемическая (симвастатин 5 мг 1 таб. 1 р/сут), на фоне которой отмечалась положительная динамика: улучшилось самочувствие, увеличилась толерантность к физической нагрузке, перестали беспокоить головные боли, головокружение, шум в ушах, приступы одышки, дискомфорта в прекардиальной области. Исчезла пастозность нижних конечностей. Уровень АД достиг целевых цифр.*

*Прогноз: в отношении выздоровления – неблагоприятный, ввиду того, что заболевание неизлечимо и имеет хроническое прогрессирующее течение. В отношении трудоспособности – трудоспособность временно утрачена. В отношении жизни – сомнительный, т. к. нельзя исключить возможность развития опасных для жизни осложнений (входит в группу высокого риска возникновения сердечно-сосудистых событий), в связи с чем с целью первичной и вторичной профилактики ССО рекомендовано соблюдать диету, отказаться*

от спиртных напитков, контролировать в плановом порядке биохимический анализ крови, липидный спектр, ежедневно на фоне измерения АД продолжить прием гипотензивной, антиагрегантной, кардиопротекторной терапии, наблюдаться у кардиолога по месту жительства.

В течение всего лечения за время приема фиксированной комбинации у больной не было отмечено эпизодов ССО и побочных эффектов препарата.

Таким образом, индивидуально подобранное лечение, учитывающее все особенности клинического портрета пациентки и возможности современных фармакологических препаратов и их комбинаций, позволяет достичь основной цели – снижения риска ССО благодаря удержанию АД на целевом уровне, обратному ремоделированию органов-мишеней и положительному влиянию на другие факторы риска (липидный спектр) [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К преимуществам фиксированных комбинаций можно отнести их способность воздействовать одновременно на разные звенья патогенеза АГ, в результате чего появляется возможность добиться более выраженного гипотензивного эффекта по сравнению с применением моноте-

рапии ЛС, входящими в состав комбинированного препарата, особенно в тех случаях, когда одно из них достаточно полно блокирует активацию контррегулирующих механизмов, обусловленную действием другого компонента. При этом нередко исчезает необходимость в использовании высоких доз отдельных препаратов [34].

Помимо последнего, важным преимуществом применения комбинированных гипотензивных препаратов с фиксированными дозами является улучшение соблюдения больными предписанного режима терапии, тем самым повышается приверженность пациентов лечению, следственно, и вероятность благоприятного исхода данного заболевания.

Высокая эффективность лизиноприла и индапамида, доказанная в ряде крупных РКИ, позволяет считать сочетание данных препаратов оптимальным клиническим выбором при лечении больных АГ и СД, ХСН, перенесенным ИМ, хронической почечной недостаточностью и дает основание для более широкого их применения у больных с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующей патологией.



Поступила / Received 15.08.2019  
Отрецензирована / Review 30.08.2019  
Принята в печать / Accepted 03.09.2019

## Список литературы

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Оганов Р.Г., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутепова О.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. *Молодой ученый*. 2018;50(236):86-90. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/236/54737>.
- Драпкина О.М. Изолированная систолическая гипертензия – удел пожилого гипертоника. *Трудный пациент*. 2012;10(12):10-13. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/197>.
- Парфенов В.А., Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и головокружение: существует ли взаимосвязь? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):125-129. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129.
- Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология*. 2008;(2):17-24. doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.
- Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в моно- и комбинированной терапии артериальной гипертензии. *PMЖ*. 2009;17(18):1122-1126. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Inhibitory\\_angiotenzinprevraschayushchego\\_fermenta\\_v\\_mono\\_i\\_kombinirovannoy\\_terapii\\_arterialnoy\\_gipertonii](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Inhibitory_angiotenzinprevraschayushchego_fermenta_v_mono_i_kombinirovannoy_terapii_arterialnoy_gipertonii).
- Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015;(2):8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.
- Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
- Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
- Rutten F.H., Zuihthoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170:880–887. doi:10.1001/archinternmed.2010.112.
- Чазова И.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *American Journal of Medicine*. 2009;122:290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., Morant S., Caulfield M., Cruickshank J.K., Ford I., Sever P., Mackenzie I.S., Padmanabhan S., McCann G.P., Salisbury J., McInnes G. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34:1921–1932. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
- Yusuf S., Lonn E., Pais P., Bosch J., López-Jaramillo P., Zhu J., Xavier D., Avezum A., Leiter L.A., Piegas L.S., Parkhomenko A., Keltai M., Keltai K., Liwa K., Chazova I., Peters R.J., Held C., Yusuf K., Lewis B.S., Jansky P., Khunti K., Toff W.D., Reid C.M., Varigos J., Accini J.L., McKelvie R., Pogue J., Jung H., Liu L., Diaz R., Dans A., Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
- Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancina G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
- Бритов А.Н. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии и профилактике артериальной гипертензии и метаболического синдрома, место лизиноприла. *Трудный пациент*. 2009;7(10):35-39. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/6482>.

19. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):4-7. doi: 10.26442/terarkh20189094-7.
20. Минушкина Л.О. Лизиноприл в лечении артериальной гипертензии у больных с сопутствующей патологией печени. *Фарматека*. 2010;(5):39-44. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/archive/article/7768>.
21. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Ингибиторы АПФ в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(1):57-62. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-57-62.
22. Волков А.В. Лизиноприл: универсальный препарат в арсенале врача-кардиолога. *РМЖ*. 2010;18(3):145-148. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril\\_universalnyy\\_preparat\\_v\\_arsenale\\_vracha\\_kardiologa](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril_universalnyy_preparat_v_arsenale_vracha_kardiologa).
23. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамид для оптимальной кардиопротекции у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(4):459-468. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468.
24. Барсуков А.В., Глуховской Д.В., Таланцева М.С., Багаева З.В., Пронина Е.В., Зобнина М.П., Свелкина Т.С., Корвин А.Е. Гипертрофия левого желудочка и ренин-ангиотензин-альдостероновая система: в фокусе блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов. *Системные гипертензии*. 2015;(1):88-96. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya\\_levogozheludochka\\_i\\_renin\\_angiotenzin\\_aldosteronovaya\\_sistema\\_v\\_fokuse\\_blokatory\\_at1\\_a](https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya_levogozheludochka_i_renin_angiotenzin_aldosteronovaya_sistema_v_fokuse_blokatory_at1_a).
25. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Юнко С.А. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл. *Трудный пациент*. 2010;8(11):9-13. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6598>.
26. Джаиани Н.А. Некоторые аспекты применения лизиноприла при артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):95-102. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-95-102.
27. Барышников Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии: фокус на лизиноприл. *Лечащий врач*. 2013;(2):13. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435617>.
28. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение лизиноприла в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(4):565-568. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-21-25.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D.L, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S.E, Kreutz R, Laurent S, Lip G.Y.H., McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R.E, Shlyakhto E, Tsoufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
30. Загидуллин Н.Ш., Альмухаметова Г.М., Сафина Ю.Ф., Нигматулина К.Ф., Рахматулина В.Т., Коновалов В.Н., Резбаева В.А., Загидуллин Ш.З. К вопросу об оптимизации терапии артериальной гипертензии: комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(11):27-31. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k\\_voprosu\\_ob\\_optimizatsii\\_terapii\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_kombinatiya\\_ingibitora\\_angiotenzinprevrashchayushchego\\_fermenta\\_i\\_diuretika](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k_voprosu_ob_optimizatsii_terapii_arterialnoy_gipertenzii_kombinatiya_ingibitora_angiotenzinprevrashchayushchego_fermenta_i_diuretika).
31. Чукаева И.И., Спириякин Я.Г. Индапамид ретард – препарат выбора у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):56-60. doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-56-60.
32. Остроумова О.Д., Дудаев В.А. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: фокус на индапамид пролонгированного действия. *Справочник поликлинического врача*. 2010;(10):37-40. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki\\_v\\_lechenii\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_fokus\\_na\\_indapamid\\_prolongirovannogo\\_deystviya](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki_v_lechenii_arterialnoy_gipertenzii_fokus_na_indapamid_prolongirovannogo_deystviya).
33. Алехина О.Д., Бурлачук В.Т. Клинический пример: ведение пациента с гипертонической болезнью в амбулаторных условиях. *Справочник поликлинического врача*. 2013;(3):18-20. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/160>.
34. Юдина И.Ю., Морозова Т.Е. Клиническое применение фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных средств. *Лечащий врач*. 2015;(2):8. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.

## References

1. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V., Konradi A.O., Libis R.A., Minakov A.V., Nedogoda S.V., Oshchepkova E.V., Romanchuk S.A., Rotar O.P., Trubacheva I.A., Chazova I.E., Shlyakhto E.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.E., Kapustina A.V., Konstantinov V.V., Oganov R.G., Mamedov M.N., Baranova E.I., Nazarova O.A., Shutemova O.A., Furmenko G.I., Babenko N.I., Azarin O.G., Bondartsov L.V., Khvostikova A.E., Ledyeva A.A., Chumachek E.V., Iseva E.N., Basyrova I.R., Kondratenko V.Y., Lopina E.A., Safonova D.V., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., Cherkass N.V., Maksimov S.A., Danilchenko Y.V., Mulerova T.A., Shalaev S.V., Medvedeva I.V., Shava V.G., Storozhok M.A., Tolparov G.V., Astakhova Z.T., Toguzova Z.A., Kaveshnikov V.S., Karpov R.S., Serebryakova V.N. Arterial hypertension among people aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the essay study. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
2. Klimov A.V., Denisov E.N., Ivanova O.V. Arterial hypertension and its prevalence in the population. *Molodoy uchenyy = Young scientist*. 2018;50(236):86-90. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/236/54737>.
3. Drapkina O.M. Isolated systolic hypertension is the lot of elderly hypertension. *Tudnyy patsient = Difficult patient*. 2012;10(12):10-13. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/197>.
4. Parfenov V.A., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D. Arterial hypertension and dizziness: is there a relationship? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019;15(1):125-129. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-125-129.
5. Panchenko E.P., Belenkov Yu.N. Characterization and outcomes of atherothrombosis in outpatients in the Russian Federation (based on materials from the international REACH registry). *Kardiologiya = Cardiology*. 2008;(2):17-24. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-5-494-499.
6. Karpov Yu.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in mono- and combination therapy of arterial hypertension. *Rmzh = RMI*. 2009;17(18):1122-1126. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ingibitory\\_angiotenzinprevrashchayushchego\\_fermenta\\_v\\_mono\\_i\\_kombinirovannoy\\_terapii\\_arterialnoy\\_gipertonii](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ingibitory_angiotenzinprevrashchayushchego_fermenta_v_mono_i_kombinirovannoy_terapii_arterialnoy_gipertonii).
7. Yudina I.Yu., Morozova T.E. The clinical use of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2015;(2):8. Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.
8. Brunstrom M., Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*. 2018;178:28–36. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.6015.
9. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., Anderson S.G., Callender T., Emberson J., Chalmers J., Rodgers A., Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
10. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1321–1341. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
11. Rutten F.H., Zuihoff N.P., Halk F., Grobbee D.E., Hoes A.W. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170:880–887. doi: 10.1001/archinternmed.2010.112.
12. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.) doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
13. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *American Journal of Medicine*. 2009;122:290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
14. MacDonald T.M., Williams B., Webb D.J., Morant S., Caulfield M., Cruickshank J.K., Ford I., Sever P., Mackenzie I.S., Padmanabhan S., McCann G.P., Salisbury J., McInnes G. Combination therapy is superior to sequential monotherapy for the initial treatment of hypertension: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6:e006986. doi: 10.1161/JAHA.117.006986.
15. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34:1921–1932. doi: 10.1097/HJH.0000000000001052.
16. Yusuf S., Lonn E., Pais P., Bosch J., López-Jaramillo P., Zhu J., Xavier D., Avezum A., Leiter L.A., Piegas L.S., Parkhomenko A., Keltai M., Keltai K., Sliwa K., Chazova I., Peters R.J., Held C., Yusuf K., Lewis B.S., Jansky P., Khunti K., Toff W.D., Reid C.M., Varigos J., Accini J.L., McKelvie R., Pogue J., Jung H., Liu L., Diaz R., Dans A., Dagenais G. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;374:2032–2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
17. Corrao G., Zambon A., Parodi A., Poluzzi E., Baldi I., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *Journal of Hypertension*. 2008;26:819–824. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f4ed7.

18. Britov A.N. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment and prevention of arterial hypertension and metabolic syndrome, the place of lisinopril. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2009;7(10):35-39. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6482>.
19. Chazova I.E. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;90(9):4-7. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh20180904-7.
20. Minushkina L.O. Lisinopril in the treatment of hypertension in patients with concomitant liver disease. *Farmateka = Pharmateca*. 2010;(5):39-44. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7768>.
21. Podzolov V.I., Osadchy K.K. ACE inhibitors in the treatment of hypertension: focus on lisinopril. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2009;5(1):57-62. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-1-57-62.
22. Volkov A.V. Lisinopril: a universal drug in the arsenal of a cardiologist. *Rmzh = RMJ*. 2010;18(5):145-148. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril\\_universalnyy\\_preparat\\_v\\_arsenale\\_vracha\\_kardiologa](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Lizinopril_universalnyy_preparat_v_arsenale_vracha_kardiologa).
23. Podzolov V.I., Dragomiretskaya N.A. The use of a fixed combination of lisinopril and indapamide for optimal cardioprotection in patients with hypertension. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial hypertension*. 2018;24(4):459-468. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-4-459-468.
24. Barsukov A.V., Glukhovskoy D.V., Talantseva M.S., Bagaeva Z.V., Pronina E.V., Zobnina M.P., Sveklina T.S., Korovin A.E. Left ventricular hypertrophy and the renin-angiotensin-aldosterone system: AT1-angiotensin receptor blockers are in focus. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension*. 2013;(1):88-96. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya\\_levogo\\_zheludochka\\_i\\_renin\\_angiotenzin\\_aldosteronovaya\\_sistema\\_v\\_fokuse\\_blokatory\\_at1\\_a](https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-01-2013/gipertrofiya_levogo_zheludochka_i_renin_angiotenzin_aldosteronovaya_sistema_v_fokuse_blokatory_at1_a).
25. Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V., Yunko S.A. Arterial hypertension and a high risk of cardiovascular complications: focus on lisinopril. *Trudnyy patsient = Difficult patient*. 2010;8(11):9-13. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6598>.
26. Jayani N.A. Some aspects of the use of lisinopril in arterial hypertension. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(11):95-102. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-95-102.
27. Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of arterial hypertension: focus on lisinopril. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2013;(2):13. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/02/15435617>.
28. Podzolov V.I., Tarzimanova A.I. The importance of lisinopril in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010;6(4):565-568. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-21-25.
29. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
30. Zagidullin N.Sh., Almkhmetova G.M., Safina Yu.F., Nigmatullina K. F., Rakhmatullina V.T., Konovvalov V.N., Razboeva A. G., Zagidullin S. Z. On the question of optimizing the treatment of arterial hypertension: a combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(11):27-31. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k\\_voprosu\\_ob\\_optimizatsii\\_terapii\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_kombinatsiya\\_ingibitora\\_angiotenzinprevrashsch](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-11-2013/k_voprosu_ob_optimizatsii_terapii_arterialnoy_gipertenzii_kombinatsiya_ingibitora_angiotenzinprevrashsch).
31. Chukaev I.I., Spiryakina Ya.G. Indapamide is the retard drug of choice in elderly patients with arterial hypertension. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2013;18(5):56-60. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2013-5-56-60.
32. Ostroumova O.D., Dudaev V.A. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: a focus on prolonged action indapamide. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2010;(10):37-40. (In Russ.) Available at: [https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki\\_v\\_lechenii\\_arterialnoy\\_gipertenzii\\_fokus\\_na\\_indapamid\\_prolongirovannogo\\_deystviya](https://con-med.ru/magazines/physician/physician-10-2010/diuretiki_v_lechenii_arterialnoy_gipertenzii_fokus_na_indapamid_prolongirovannogo_deystviya).
33. Alekhina O.D., Burlachuk V.T. Clinical example: managing a patient with hypertension on an outpatient basis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook of outpatient physician*. 2013;(3):18-20. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/160>.
34. Yudina I.Yu., Morozova T.E. The clinical use of fixed combinations of antihypertensive drugs. *Lechashchiy vrach = Attending doctor*. 2015;(2):8. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/02/15436155>.

### Информация об авторах:

**Гороховская Галина Николаевна**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: gorohovskaya@list.ru.

**Юн Виктория Львовна**, к.м.н., ассистент, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yun.v.l@inbox.ru.

**Мартынов Анатолий Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАН, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: anatmartynov@mail.ru.

**Васюк Юрий Александрович**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; e-mail: yvasyuk@yandex.ru.

**Моисеенко Светлана Васильевна**, к.м.н., начальник отдела ОМС и качества медицинской помощи, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 5; e-mail: svmoiseenko@mail.ru.

### Information about the authors:

**Galina N. Gorokhovskaya**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: gorohovskaya@list.ru.

**Viktoriya L. Yun**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant, Chair for Internal Diseases, Dentistry Department, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: yun.v.l@inbox.ru.

**Anatoliy I. Martynov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: anatmartynov@mail.ru.

**Yuriy A. Vasyuk**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Hospital Therapy No. 1, Faculty of General Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 20, Bldg.1, Delegatskaya Street, Moscow, 127473, Russia; e-mail: yvasyuk@yandex.ru.

**Svetlana V. Moiseenko**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Compulsory Medical Insurance and Healthcare Quality, Federal State Budget Institution «Central Clinical Hospital» of the Presidential Administration of the Russian Federation; 15, Marshala Timoshenko Street, Moscow, 121359, Russia; e-mail: svmoiseenko@mail.ru.