

DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.75-79

# Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью

А.И.Пономарева<sup>1</sup>, Г.Г.Кетова<sup>2,3</sup>, О.Г.Компаниец<sup>2,1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64;<sup>3</sup>Клиника ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454052, Россия, Челябинск, ул. Черкасская, д. 2

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

В статье обсуждаются проблемы применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков при артериальной гипертензии. Детально изучена структура и частота применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков в реальной клинической практике. Тактика врачей в назначении препаратов свидетельствует о соблюдении основных рекомендаций фармакотерапии пациентов с артериальной гипертензией. Используются адекватные критерии для назначения лекарственных средств. Не выявлено применения диуретиков в нерациональных комбинациях, вне показаний и при наличии противопоказаний. При наличии показаний к использованию диуретика и препарата из группы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы необходимо активнее использовать фиксированные комбинации лекарственных средств. Обсуждаются результаты исследований клинической эффективности комбинации периндоприла и индапамида у пациентов с артериальной гипертензией. Нолипрел А Би-форте является эффективным антигипертензивным препаратом, обеспечивающим достижение органопротективной цели и хорошую переносимость у пациентов с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики, клиническое применение.

**Для цитирования:** Пономарева А.И., Кетова Г.Г., Компаниец О.Г. Клинико-фармакологические приоритеты в выборе блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и диуретиков у пациентов с неосложненной гипертонической болезнью. Системные гипертензии. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.75-79

## Clinical-pharmacological priorities in the election of blockators of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncompleted hypertension

[Review]

A.I.Ponomareva<sup>1</sup>, G.G.Ketova<sup>2,3</sup>, O.G.Kompaniets<sup>2,1</sup><sup>1</sup>Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;<sup>2</sup>Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64;<sup>3</sup>Clinic of Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454052, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Cherkasskaja, d. 2

✉olga-kompaniets1@yandex.ru

**For citation:** Ponomareva A.I., Ketova G.G., Kompaniets O.G. Clinical-pharmacological priorities in the election of blockators of the renin-angiotensin system and diuretics in patients with uncompleted hypertension. Systemic Hypertension. 2017; 14 (2): 75–79. DOI: 10.26442/2075-082X\_14.2.75-79

### Abstract

The article discusses the problem of using ACE inhibitors and diuretics in arterial hypertension. Analysis of the position of doctors when prescribing ACE inhibitors and diuretics showed its compliance with current national guidelines for the treatment of hypertension. Physicians use more adequate criteria for antihypertensive drugs usage. There were no non-rational use of diuretics in combination, regardless of indications and contraindications. If there are indications for the use of a diuretic and a preparation of ACE inhibitors, you have to make greater use of fixed combinations of drugs. The article discusses the results of clinical efficacy studies of perindopril and indapamide in clinical practice. Noliprel® forte is an effective antihypertensive medication, not only reducing BP, but also organoprotective aim and good tolerability in wide range of patients with arterial hypertension.

**Key words:** arterial hypertension, diuretics, ACE inhibitors, clinical use.

Общезвестна доминирующая стратегия лечения артериальной гипертензии (АГ), заключающаяся, прежде всего, в улучшении прогноза заболевания [1, 2]. В скорости и выраженности наступления эффекта в отношении целевых значений артериального давления (АД) ни один из 5 основных клинико-фармакологических классов антигипертензивных препаратов (АГП) не имеет существенных преимуществ перед другими [1–3]. Поэтому современными клиническими руководствами постулируется необходимость выбора препарата в соответствии с каждой клинической ситуацией, учитывая не столько выраженность повышения АД, сколько наличие факторов риска, сопутствующей патологии, осложнений АГ. Многочисленные исследования посвящены изучению выбора врачами различных антигипертензивных лекарственных средств, в частности, с учетом диагностированных ассоциированных клинических состояний [4–7].

Целью нашего исследования явился анализ приоритетов назначения антигипертензивных лекарственных средств пациентам с неосложненной АГ.

### Материалы и методы

В исследование были включены 568 пациентов с АГ (35,9% мужчин и 64,1% женщин). Верификация АГ осуществлялась согласно международным и национальным рекомендациям экспертных сообществ [2]. Выкопировка данных проводилась из первичной медицинской документации пациентов Краснодарского края (медицинская карта амбулаторного больного [форма №025/у-87], медицинская карта стационарного пациента [история болезни, форма №003/у-80]).

### Результаты

Детальному анализу подвергнуто лечение в подгруппе пациентов с неосложненной АГ (n=168). Средний возраст пациен-

тов составил  $45,0 \pm 5,3$  года, длительность АГ –  $4,2 \pm 2,2$  года. Пациенты со 2 и 3-й степенью АГ суммарно преобладали в сравнении с 1-й степенью (64,3 и 35,7% соответственно). Структура назначений препаратов у больных неосложненной АГ включала все подгруппы АПФ, за исключением прямых блокаторов ренина. Наименьшую долю назначений (6,5%) составили центральные агонисты адренергических систем,  $\alpha_1$ -адреноблокаторы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) принимали 57,1% пациентов, диуретики – 45,2%, сартаны – 11,9%, антагонисты кальция – 9,5%,  $\beta$ -адреноблокаторы – 11,5%. Совокупная доля применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) превзошла все остальные группы АПФ и составила 69%, несмотря на отсутствие у пациентов каких-либо показаний к применению этих препаратов помимо АГ.

Этот факт непосредственно связан с хорошим пониманием роли РАС в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Ангиотензин II – высокоактивный октапептид, способный повышать общее периферическое сосудистое сопротивление, стимулировать секрецию альдостерона, а в больших концентрациях увеличивать секрецию антидиуретического гормона, вызывающего повышение реабсорбции натрия, воды, симпатическую активацию, что способствует развитию гипертензии [8]. Анализ структуры антагонистов рецепторов к ангиотензину II показал, что основу составляют 2 препарата: лозартан (45%) и валсартан (35%). Доля остальных представителей сартанов (телмисартан, кандесартан, ирбесартан) составила менее 20%. Комбинация сартана с диуретиком использовалась у 40% пациентов, причем в фиксированной форме выпуска – 37,5%, в свободной форме – 62,5%.

Приоритетом в назначении препаратов из группы ингибиторов АПФ пользовались эналаприл (33,3%), лизиноприл (24,0%) и периндоприл (22,9%). Фозиноприл назначен у 7,3%, рамиприл – 12,5%, каптоприл – 27,0%. Высокая доля назначения эналаприла, лизиноприла и периндоприла, вероятно, обусловлена хорошей осведомленностью врачей об этих препаратах, ценовой доступностью, а также высокой эффективностью и переносимостью их приема пациентами [9–11].

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. Фармакоэпидемиологический анализ ПИФАГОР III (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии Ограниченное Россией) [12], DDD-анализ потребления жизненно важных ингибиторов АПФ и их комбинаций [13] выявили доминирующую роль монопрепаратов эналаприла. В работе «Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей» по результатам исследования ПИФАГОР IV показано лидерство периндоприла в подгруппе ингибиторов АПФ, наиболее активно используемых врачами в лечении АГ [14]. В отличие от фармакоэпидемиологической ситуации в 2002 г., когда доля периндоприла по данным исследования ПИФАГОР занимала 13,9% [15], в 2013 г. в исследовании ПИФАГОР IV доля препарата составила более 20% [14]. В ряде наблюдательных исследований прошлых лет каптоприл назначался врачами для постоянного приема в высоком проценте случаев, в нашем исследовании рекомендация этого ингибитора АПФ касалась исключительно самопомощи для купирования гипертонических кризов, что отражено в выписном эпикризе и амбулаторных картах.

Диуретики включены в отечественные и зарубежные клинические рекомендации и «Стандарты первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)» Минздрава России [1, 2, 16] как в качестве препаратов 1-й линии терапии гипертонической болезни, так и в качестве дополнения к уже проводимой, но недостаточно эффективной антигипертензивной терапии. Экспертные сообщества специалистов по изучению гипертонической болезни подчеркивают роль диуретиков в фармакотерапии особо сложных пациентов. В частности, при резистентной гипертонической болезни диуретики являются

единственным клинико-фармакологическим классом препаратов, подключение которого строго обязательно [1, 2].

Для пациентов с неосложненной АГ, без хронической недостаточности, и, как следствие, не требующих приема мочегонных средств с активным снижением объема циркулирующей жидкости, приоритетом должны пользоваться диуретики без интенсивного диуретического действия. Это особенно важно с учетом известного механизма повышения ренин-ангиотензиновой активности в ответ на снижение объема циркулирующей жидкости. В подгруппе пациентов, которым рекомендовались диуретики (76 пациентов), в качестве монотерапии петлевой диуретик торасемид принимали 19,2% пациентов, гидрохлоротиазид – 23,0%, индапамид – 57,7%. Таким образом, большая часть пациентов в исследуемой нами группе принимала индапамид. Отличие фармакодинамики индапамида от ранее созданных диуретиков заключается в более мягком салуретическом действии и в наличии дополнительного позитивного для пациентов с АГ вазодилатирующего свойства. Помимо устранения перегрузки сосудистой стенки натрием за счет натрийуретического эффекта [17], на фоне индапамида снижается чувствительность сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, увеличивается синтез простагландинов, обладающих вазодилатирующими возможностями; особым отличием индапамида от других диуретиков является прямой сосудистый эффект, развивающийся вследствие подавления тока ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов [18–21].

В отечественных и международных многоцентровых клинических исследованиях МИНОТАВР [22], АРГУС-2 [23], ЭПИГРАФ [24], NESTOR [25], АФИНА [26], ADVANCE [27], HUVET [28] и ряде других индапамид с замедленным высвобождением показал высокую эффективность и безопасность у разных категорий пациентов с АГ.

Обращает на себя внимание в нашем исследовании положительный факт отсутствия фуросемида и спиронолактона при лечении АГ, не осложненной хронической сердечной недостаточностью. В более ранних наблюдениях отмечалось высокое назначение спиронолактона, после чего была проведена информационная работа среди врачей региона о неоправданности применения спиронолактона с точки зрения патогенетических механизмов неосложненной АГ. Представляется необоснованным назначение спиронолактона, фуросемида, ацетозоламида у пациентов с неосложненной АГ не только из-за слабого антигипертензивного эффекта, но и в связи с коротким периодом действия.

Многочисленные исследования показали, что недостаточное снижение АД в ночные часы является фактором риска неблагоприятного прогноза, развития поражения органов-мишеней и кардиоваскулярных осложнений. Индапамид имеет существенно более длительный период полувыведения, чем большинство других диуретиков. Рядом авторов показано улучшение суточного профиля АД на фоне индапамида, т.е. у больных с исходным профилем non-dipper суточная кривая колебаний АД трансформировалась в наиболее оптимальный профиль dipper. Так, в исследовании В.В.Иваненко и соавт. [29] 6-месячный прием препарата увеличил долю пациентов с достаточным снижением АД в ночные часы с 15 до 45%. Комбинация периндоприла 10 мг с индапамидом 2,5 мг не вызывает дополнительных побочных эффектов и не снижает своей эффективности при назначении в вечернее время в сравнении с утренними часами [30]. У пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночное время фиксированная комбинация индапамида 2,5 мг с периндоприлом 10 мг показала эффективность и безопасность у пациентов как с нормальной, так и с недостаточной степенью снижения АД в ночное время. Кроме того, доказано, что назначение этой комбинации в вечернее время у пациентов «non-dipper» может иметь дополнительные преимущества влияния на суточный профиль АД [31].

Положительным моментом, отмеченным в нашем исследовании, является отсутствие в назначениях врачей региона

---

большинства короткодействующих диуретиков. Однако в ряде случаев неосложненной АГ (6 пациентов) применялась монотерапия гидрохлоротиазидом, что не рационально как с точки зрения короткой длительности действия препарата, так и необходимости применения для контроля АД таких доз, которые являются метаболически агрессивными. Абсорбция гидрохлоротиазида из желудочно-кишечного тракта достаточно быстрая и составляет около 2 ч, однако длительность эффекта не превышает 6–12 ч. Вечерний прием препарата осложняется нежелательным диуретическим действием с дополнительным пробуждением пациента и, как следствие, нарушением нормальной структуры сна.

В исследовании с оценкой показателей суточного мониторинга АД у пациентов с АГ, получавших монотерапию одним из классов АПФ, гидрохлоротиазид в монотерапии в дозе 12,5–25 мг/сут оказал минимальный в сравнении с другими препаратами антигипертензивный эффект. В связи с чем предполагается, что монотерапия гидрохлоротиазидом не должна быть рекомендована для длительного лечения АГ [32, 33]. Даже кратковременное лечение периндоприлом 10 мг и индапамидом 2,5 мг в фиксированной комбинации после предшествующей терапии другими препаратами привело к улучшению липидного и углеводного обмена, что объяснено авторами заменой принимаемого ранее 25 мг гидрохлоротиазида на индапамид у каждого 5-го пациента [34].

В настоящее время терапия АГ базируется на применении комбинации АПФ. Российские и зарубежные рекомендации по диагностике и лечению АГ подчеркивают значимость комбинированной фармакотерапии АГ [1, 2]. Крупное многоцентровое исследование HUYET доказало обоснованность такой стратегии, в том числе и для пожилых пациентов. В исследовании были включены 3845 пациентов с АГ старше 80 лет. К концу 2-го года наблюдения в группе активного лечения 73,4% больных получали комбинацию индапамида ретард и периндоприла 2–4 мг. Высокие показатели достижения целевых цифр АД, снижение общей смертности, смертности от инсульта и сердечно-сосудистой смертности свидетельствуют о том, что наличие индапамида как в монотерапии, так и в сочетании с ингибитором АПФ улучшает прогноз, в том числе у пожилых пациентов [35].

Комбинацию диуретиков с блокаторами PАС в нашем наблюдении получали 50 (29,8%) пациентов, из них 32,8% получали ингибитор АПФ и диуретик, 10,3% – сартан и диуретик. По результатам исследований ПИФАГОР, на протяжении многих лет комбинация ингибитора АПФ и диуретика также является наиболее частой, с долей до 40% в группе комбинированной терапии [14, 15]. В исследуемой группе неосложненной АГ преобладала свободная комбинация препаратов (60%) в сравнении с фиксированной (40%). Эта закономерность наблюдалась как в сочетании диуретика с ингибитором АПФ (34,2% – фиксированная, 60,5% – свободная), так и в сочетании с сартаном (37,5% – фиксированная, 62,5% – свободная). Распределение доли разных диуретиков в свободных и фиксированных формах с ингибитором АПФ существенно различалось. Так, гидрохлоротиазид в свободной комбинации диуретика и ингибитора АПФ составил 30,4%, в фиксированной – 61,5%. В противоположность, индапамид в группе комбинированной терапии диуретиком и ингибитором АПФ преобладал в свободной комбинации (69,6%) в сравнении с фиксированной (38,5%), что связано, прежде всего, с существенно меньшим выбором на фармацевтическом рынке фиксированных комбинаций с индапамидом в сравнении с фиксированными комбинациями с гидрохлоротиазидом.

Наибольшее значение с точки зрения изученности действенности и безопасности имеет комбинация индапамида и периндоприла. Эффективность и безопасность этих препаратов детально изучена как в применении свободной комбинации, так и в фиксированной форме выпуска [36–40]. В исследовании PROGRESS комбинацию ингибитора АПФ и индапамида получали 58% больных. Риск кардиоваскулярных собы-

---

тий через 4 года лечения снизился на 40%, риск повторного инсульта снизился на 43% [41].

Влияние фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом на параметры церебральной гемодинамики и суточного профиля АД в позднем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ишемический инсульт, уже через 3 нед лечения проявилось в улучшении параметров мозгового кровообращения и когнитивных функций у больных АГ, перенесших ишемический инсульт [42].

В наблюдательной программе «ФОРСАЖ» замена у части пациентов предшествующей терапии на прием препарата Нолипрел А Би-форте, содержащего фиксированную комбинацию периндоприла А/индапамида (10 мг/2,5 мг), через 3 мес привела к снижению систолического АД в среднем на 39,5 мм рт. ст., диастолического – на 18,7 мм рт. ст. Частота достижения целевого АД менее 140 и 90 мм рт. ст. составила 76%. Степень снижения и частота достижения целевого АД не зависели от дополнительного обучения врачей и пациентов, от использования в предшествующей терапии свободных или фиксированных комбинаций [43]. Через 6 мес после окончания исследования проведен телефонный опрос 148 из 1299 пациентов, достигших целевых уровней АД. Более 67,0% пациентов продолжили прием комбинации периндоприла А/индапамида, из них 99 пациентов контролировали АД, у 87,9% пациентов АД удерживалось на целевом уровне [44].

В работе Е.А.Железных и соавт. [45] с помощью фотоплетизмографии и видеокапилляроскопии показана положительная динамика функции эндотелия сосудов среднего калибра и микроциркуляторного русла на фоне приема комбинации периндоприла 10 мг + индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте). Увеличение индекса окклюзии на уровне микроциркуляции с 1,4 до 1,8 и увеличение плотности капиллярной сети кожи в покое с 45 до 52 кап/мм<sup>2</sup> свидетельствуют о положительном влиянии на структурно-функциональные параметры сердца и сосудов применения препарата Нолипрел А Би-форте.

Преимущество фиксированной дозы комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг по сравнению с другими двухкомпонентными гипотензивными комбинациями для достижения целевого АД показано в исследовании с заменой двухкомпонентной терапии периндоприлом 10 мг и индапамидом 2,5 мг на фиксированную комбинацию, что обеспечило дополнительное снижение систолического и

диастолического АД, сохраняя метаболическую нейтральность [34].

Детальное исследование эффективности комбинации периндоприла и индапамида в сравнении с лозартаном и гидрохлоротиазидом проведено С.В.Недогодой и соавт. [46]. Авторы доказали, что фиксированная комбинация периндоприла и индапамида обладает преимуществами перед комбинацией лозартана и гидрохлоротиазида в достижении контроля АД, улучшении эластичности сосудов, способствует снижению индекса массы тела, инсулинорезистентности и неинфекционного воспаления.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что комбинация, включающая индапамид и периндоприл, обеспечивает не только антигипертензивный, но и органопротективный эффекты, способствуя улучшению прогноза для пациентов. Высокий уровень назначения периндоприла и индапамида врачами в монотерапии и в свободной комбинации в реальной клинической практике свидетельствует о понимании сути механизма действия и преимуществ фармакодинамического взаимодействия этих лекарственных средств. У большинства пациентов подобранные дозы в свободной форме позволяют сделать равноценную по дозированию замену на фиксированную форму выпуска с целью повышения комплаентности и/или снижения стоимости лечения.

Проведенное нами исследование объема и структуры врачебных назначений блокаторов РАС и диуретиков для лечения неосложненной АГ в лечебно-профилактических учреждениях Краснодарского края не выявило применения этих препаратов вне показаний и при наличии противопоказаний. Врачи региона понимают необходимость непрерывного 24-часового контроля АД, в связи с чем в группе неосложненной АГ диуретик с коротким периодом полувыведения гидрохлоротиазид рекомендован в качестве монотерапии лишь в единичных случаях, спиронолактон, фуросемид и ацетазоламид не назначались. В основном гидрохлоротиазид использовался в составе комбинированной терапии с другими антигипертензивными средствами, обеспечивающими 24-часовой контроль АД. Инертность врачей в рекомендациях фиксированных комбинаций у пациентов с неосложненной АГ, вероятно, обусловлена особенностями регламентирующих ограничительных документов и недооценкой преимуществ комбинированной терапии у этой когорты больных.

## Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34 (28): 2155–219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf151
- James PA, Oparil S, Carter BL 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 (JNC 8). *JAMA* 2014; 311 (5): 507–20.
- Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII (ежегодно). М.: ЭКО, 2017. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniiu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Vypusk XVIII (ezhegodno). М.: EKHo, 2017. [in Russian]
- Козлов Е.В., Петрова М.М., Деревянных Е.В. и др. Применение препарата «Нолипрел А Би-форте» у мужчин пожилого возраста с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2015; 21 (2): 197–205. / Kozlov E.V., Petrova M.M., Dereviannykh E.V. i dr. Primenenie preparata «Noliprel A Bi-for-te» u muzhchin pozhilogo vozrasta s khronicheskoi obstruktsivnoi bolezn'iu legkikh v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. *Arterial'naia gipertenziia*. 2015; 21 (2): 197–205. [in Russian]
- Линчак Р.М., Шумилова К.М., Мартынюк А.Д. и др. Применение комбинированного препарата лозартана и гидрохлоротиазида в антигипертензивной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006; 2 (1): 18–26. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Martyniuk A.D. i dr. Primenenie kombinirovannogo preparata losartana i gidrokhlorotiazida v antipertenzivnoi terapii. *Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2006; 2 (1): 18–26. [in Russian]
- Нечаева Г.И., Семенкин А.А., Дрокина О.В. и др. Артериальная гипертензия и тревожные расстройства у женщин в менопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в амбулаторных условиях. *Проблемы женского здоровья*. 2015; 10 (1): 28–35. / Nechaeva G.I., Seminkin A.A., Drokina O.V. i dr. Arterial'naia gipertenziia i trevozhnye rasstroistva u zhenshchin v meno-pauze: sovremennye vozmozhnosti medikamentoznoi terapii v ambulatortnykh usloviakh. *Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2015; 10 (1): 28–35. [in Russian]
- Линчак Р.М., Шумилова К.М., Жирова Л.Г. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией 1–2 степени. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 70–5. / Linchak R.M., Shumilova K.M., Zhirova L.G. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' fiksirovannoi kombinirovannoi gipotenzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei 1–2-i stepeni. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (9): 70–5. [in Russian]
- Медведев И.Н., Кумова Т.А., Гамолina О.В. Роль ренин-ангиотензивной системы в развитии артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4 (78): 82–4. / Medvedev I.N., Kumova T.A., Gamolina O.V. Rol' renin-angiotenzivnoi sistemy v razvitiu arterial'noi gipertonii. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2009; 4 (78): 82–4. [in Russian]
- Tsioufis K, Tsioufis C, Dimitriadis K et al. Differential effects of lercanidipine/enalapril versus amlodipine/enalapril and hydrochlorothiazide/enalapril on target organ damage and sympathetic activation in non-obese essential hypertensive subjects. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (4): 35–41.
- Karimova AM, Mammaev SN. Hypotensive, metabolic and anti-inflammatory effects of bisoprolol and lisinopril in patients with metabolic syndrome. *Inf Innovat Technolog* 2017; 1: 491–4.
- Аникин Г.С., Минина Е.С., Андреевская Е.М. Периндоприл в терапии артериальной гипертензии: повышаем комплаенс. *Системные гипертензии*. 2015; 12 (1): 83–6. / Anikin G.S., Minina E.S., Andreevskaya E.M. Treatment with perindopril in patients with arterial hypertension: improving compliance. *Systemic Hypertension*. 2015; 1: 83–6. [in Russian]
- Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л. и др. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. *Фарматека*. 2010; 13: 87–95. / Belousov Yu.B., Leonova M.V., Shteinberg L.L. i dr. Analiz farmakoterapii arterial'noi gipertenzii po rezul'tatam issledovaniia PIFAGOR III. *Farmateka*. 2010; 13: 87–95. [in Russian]
- Яковлев Л.Ю., Ручкин И.В., Чупандина Е.Е. DDD-анализ потребления жизненно важных ингибиторов АПФ и их комбинаций. *Фармация*. 2015; 1: 30–3. / Iakovlev L. Yu., Ruchkin I.V., Chupandina E.E. DDD-analiz potrebleniia zhiznennno vazhnykh ingibitorov APF i ikh kombinatsii. *Farmatsiia*. 2015; 1: 30–3. [in Russian]
- Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (1): 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. et al. Pharmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). *Systemic Hypertension*. 2015; 1: 19–25. [in Russian]
- Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии в России (ПИФАГОР). *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005; 4: 12–20. / Leonova M.V., Belousov Yu.B. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii v Rossii (PIFAGOR). *Problemy standartizatsii v zdoravookhraneni*. 2005; 4: 12–20. [in Russian]

16. Сайт Министерства здравоохранения РФ. <http://www.rosminzdrav.ru/> / Sait Ministerstva zdorovokhraneniia RF. <http://www.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
17. Ferreira R. Thiazide diuretics in hypertension. E-Journal of the ESC Council for Cardiology Practice 2010; 35 (18).
18. Grimm M, Weidmann P, Meier A et al. Correction of altered noradrenaline reactivity in essential hypertension by indapamide. Br Heart J 1981; 4 (46): 404–9.
19. Calder JA, Schachter M, Sever PS. Direct vascular actions of hydrochlorothiazide and indapamide in isolated small vessels. Eur J Pharmacol 1992; 220 (1): 19–26.
20. Ganado P, Ruiz E, Del Rio M et al. Growth inhibitory activity of indapamide on vascular smooth muscle cell. Eur J Pharmacol 2001; 428 (1): 19–27.
21. Robinson DM, Wellington K. Indapamide sustained release a review of its used in the treatment of hypertension. Drugs 2006; 66 (2): 257–71.
22. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Окончательные результаты программы МИНОТАВР (пациенты с Метаболическим сИНдрОмом – эффективность и переносимость Арифона ретард В лечении артериальной гипертонии). Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 11–5. / Chazova I.E., Mychka V.B. Okonchatel'nye rezul'taty programmy MINOTAVR (patsienty s Metabolicheskim sINdrOmom – effektivnost' i perenosimost' Arifona retard V lechenii arterial'noi gipertonii). Consilium Medicum. 2006; 8 (11): 11–5. [in Russian]
23. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2: возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков. Лечебное дело. 2007; 3: 60–8. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Ju.V., Villevalde S.V. i dr. Rezul'taty Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi programmy ARGUS-2: vozmozhnosti uluchsheniia kontrolya arterial'noi gipertonii putem ratsional'nogo ispol'zovaniia diuretikov. Lechebnoe delo. 2007; 3: 60–8. [in Russian]
24. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 42–5. / Ostroumova O.D., Stepura O.B., Bondarets O.V. Kombiniatsiia ingibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta i diuretika: optimizatsiia effektivnosti i bezopasnosti. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 42–5. [in Russian]
25. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction hypertensive patients with type 2 diabetic: the NESTOR study. J Hypertens 2004; 22: 1613–22.
26. Глезер М.Г., Сайгигов Р.Т. Лечение женщин с артериальной гипертонией: результаты эпидемиологического исследования АФИНА. Consilium Medicum. 2009; 11 (1): 21–9. / Glezer M.G., Saigitov R.T. Lechenie zhenshchin s arterial'noi gipertoniei: rezul'taty epidemiologicheskogo issledovaniia AFINA. Consilium Medicum. 2009; 11 (1): 21–9. [in Russian]
27. Patel A. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829–40.
28. Шлякто Е.В., Зуева И.Б. Влияние антигипертензивной терапии на риск развития деменции и когнитивных расстройств. Результаты исследования HYVET-COG. Артериальная гипертония. 2009; 2: 110–5. / Shliakhto E.V., Zueva I.B. Vliianie antigipertenzivnoi terapii na razvitiia dementsii i kognitivnykh rasstroistv. Rezul'taty issledovaniia HYVET-COG. Arterial'naia gipertenzia. 2009; 2: 110–5. [in Russian]
29. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертонией. Артериальная гипертония. 2003; 5 (9): 21–8. / Ivanenko V.V., Semenova N.V., Riazantseva N.V. i dr. Vliianie indapamida retard na protsessy serdечно-sosudistogo remodelirovaniia u patsientov s arterial'noi gipertoniei. Arterial'naia gipertenzia. 2003; 5 (9): 21–8. [in Russian]
30. Елфимова Е.М., Аксенова А.В., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Эффективность и безопасность разных режимов назначения фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертонии. 2015; 12 (2): 33–7. / Elfimova E.M., Aksenova A.V., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Efficacy and safety of different regimens of fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2015; 12 (2): 33–7. [in Russian]
31. Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертонии. 2016; 13 (2): 37–45. / Aksenova A.V., Elfimova E.M., Litvin A.Yu., Chazova I.E. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. Systemic Hypertension. 2016; 13 (2): 37–45. [in Russian]
32. Messerli FH, Makani H, Bangalore S et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. Eur Meeting Hypertens 2009; 6. Milan, Italy. Abstract LB1.3.
33. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a net work meta-analysis. Lancet 2007; 369 (9557): 201–7.
34. Копбаева А.В., Касымбаева З.Х., Суналияева А.А. et al. Increasing efficiency of antihypertensive therapy with the use of fixed-dose combinations. Vestnik KazNMU 2016; 1: 180–4.
35. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
36. Редькин Ю.В., Николаев Н.А. Фармакоэкономическая эффективность различных схем комбинированной антигипертензивной терапии у пожилых больных. Терапевт. арх. 2005; 4: 62–6. / Red'kin Ju.V., Nikolaev N.A. Farmakoeconomicheskaiia effektivnost' razlichnykh skhem kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii u pozilykh bol'nykh. Terapevt. arkh. 2005; 4: 62–6. [in Russian]
37. Бойцов С.А. Эффективность и безопасность комбинации эналаприла и индапамида для лечения артериальной гипертонии 1–2-й степени. Справочник поликлинического врача. 2008; 11: 32–5. / Boitsov S.A. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii enalapрила i indapamida dlia lecheniia arterial'noi gipertonii 1–2-i stepeni. Handbook for Practitioners Doctors. 2008; 11: 32–5. [in Russian]
38. Остроумова О.Д., Степура О.Б., Бондарец О.В. Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и диуретика: оптимизация эффективности и безопасности. Системные гипертонии. 2010; 7 (3): 42–5. / Ostroumova O.D., Stepura O.B., Bondarets O.V. A combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic: optimization of its efficacy and safety. Systemic Hypertension. 2010; 7 (3): 42–5. [in Russian]
39. Линчак Р.М. Сравнительная эффективность фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у больных артериальной гипертонией различного пола и возраста. Кардиология. 2010; 50 (6): 35–40. / Linchak R.M. Sravnitel'naia effektivnost' fiksirovannoi kombinatsii perindopril/indapamid u bol'nykh arterial'noi gipertenziei razlichnogo pola i vozrasta. Kardiologiya. 2010; 50 (6): 35–40. [in Russian]
40. Недогода С.В. Периндоприл и его комбинация с индапамидом как основа для дифференцированного и индивидуализированного лечения артериальной гипертонии. Справочник поликлинического врача. 2011; 3: 40–1. / Nedogoda S.V. Perindopril i ego kombinatsiia s indapamidom kak osnova dlia differentsirovannogo i individualizirovannogo lecheniia arterial'noi gipertenzii. Handbook for Practitioners Doctors. 2011; 3: 40–1. [in Russian]
41. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
42. Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Пизова Н.В. и др. Влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом на суточный профиль АД и параметры центральной гемодинамики у больных АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2007; 6 (3): 5–10. / Shilkina N.P., Iunonin I.E., Pizova N.V. i dr. Vliianie kombinirovannogo preparata perindopрила s indapamidom na sutochnyi profil' AD i parametry tsentral'noi gemodinamiki u bol'nykh AG, perenesших ostroie narusheniie mozgovogo krovoobrashcheniia. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2007; 6 (3): 5–10. [in Russian]
43. Глезер М.Г., Деев А.Д. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. Кардиология. 2016; 56 (1): 18–24. / Glezer M.G., Deev A.D. Kak uvelichit' effektivnost' antigipertenzivnoi terapii v real'noi klinicheskoi praktike: rezul'taty rossiiskoi nabludatel'noi programmy FORSAZH. Kardiologiya. 2016; 56 (1): 18–24. [in Russian]
44. Глезер М.Г. Оценка приверженности больных к антигипертензивной терапии с применением комбинации периндоприла А и индапамида по данным программы ФОРСАЖ. Кардиология. 2017; 57 (4): 33–7. / Glezer M.G. Otseuka priverzhennosti bol'nykh k antigipertenzivnoi terapii s primeneniem kombinatsii perindopрила A i indapamida po dannym programmy FORSAZH. Kardiologiya. 2017; 57 (4): 33–7. [in Russian]
45. Железнык Е.А., Данилоторская Ю.А., Привалова Е.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапамидом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функцию у пациентов с гипертонической болезнью. Кардиология. 2016; 56 (3): 19–24. / Zheleznykh E.A., Danilogorskaia Ju.A., Privalova E.V. i dr. Vliianie kombinirovannoi antigipertenzivnoi terapii indapamidom i perindoprilom na morfofunktsional'nye parametry serdtsa, sosudov melkogo i srednego kalibra i kognitivnuu funktsiiu u patsientov s gipertonicheskoi bolezni'iu. Kardiologiya. 2016; 56 (3): 19–24. [in Russian]
46. Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопroteкции и метаболических нарушений с помощью фиксированной комбинации периндоприл и индапамида у пациентов с артериальной гипертонией. Кардиология. 2017; 57 (2). / Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyaeva A.A. i dr. Optimizatsiia kontrolya arterial'nogo davleniia, organoproteksii i metabolicheskikh narushenii s pomoshch'iu fiksirovannoi kombinatsii perindopрила i indapamida u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Kardiologiya. 2017; 57 (2). [in Russian]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Пonomareva Ася Игоревна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ

**Кетова Галина Григорьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии и клин. фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, зав. отд-нием клин. фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Компаниец Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: olga-kompaniets1@yandex.ru