

Оригинальные исследования

© БОРОВКОВА Н.Ю., 2020

Боровкова Н.Ю.

РОССИЙСКИЕ ИННОВАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ — РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ К ДОСТИЖЕНИЮ УСПЕХА

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603950, Нижний Новгород, Россия

Обзор посвящен знакомству широкого круга интернистов с новой фиксированной комбинацией рамиприла и индапамида (Консилар-Д24), созданной российскими учеными. Это первая оригинальная отечественная разработка для лечения артериальной гипертензии, которая с успехом производится первым российским резидентом особой экономической зоны — фармацевтическим заводом «ВЕРТЕКС» в Санкт-Петербурге. Преимуществом Консилара-Д24 является рациональное сочетание двух препаратов, имеющих не только антигипертензивный и органопротективный эффект, но и большую убедительную базу исследований их влияния на прогноз жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; индапамид; рамиприл; фиксированная комбинация.

Для цитирования: Боровкова Н.Ю. Российские инновации лечения артериальной гипертензии в клинической практике — реальный путь к достижению успеха. *Клиническая медицина*. 2020;98(7):503–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-503-507>

Для корреспонденции: Боровкова Наталья Юрьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика; e-mail: borovkov-nn@mail.ru

Borovkova N. Yu.

RUSSIAN INNOVATIONS IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CLINICAL PRACTICE — A REAL WAY TO ACHIEVE SUCCESS

Volga Research Medical University, Ministry of Health of Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Russia

The review is devoted to introducing a wide range of internists to the new fixed combination of ramipril and indapamide (Concealar-D24), created by Russian scientists. This is the first original domestic development for the treatment of arterial hypertension, which is successfully produced by the first Russian resident of the special economic zone, the pharmaceutical plant «VERTEX» in St. Petersburg. The advantage of Concealar-D24 is a rational combination of two drugs that have not only antihypertensive and organoprotective effects, but also a large convincing base of research on their impact on the prognosis of life in patients with cardiovascular diseases: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure.

Key words: arterial hypertension; indapamide; ramipril; fixed combination.

For citation: Borovkova N. Yu. Russian innovations in the treatment of arterial hypertension in clinical practice — a real way to achieve success. *Klinicheskaya mrditsina*. 2020;98(7):503–507. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-7-503-507>

For correspondence: Natalia Yu. Borovkova — MD, PhD, DSc, Professor of the Department of hospital therapy and general medical practice named after V.G. Vogralik; e-mail: borovkov-nn@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about the author

Borovkova N. Yu., ORCID: 0000-0001-7581-4138

Received 19.04.20

Артериальная гипертензия (АГ) остается бесспорным лидером в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) населения всего мира. При этом замечено, что в ближайшие десятилетия человечество ожидает увеличение численности лиц, страдающих от повышенного артериального давления (АД) [1, 2]. Предпосылками для развития такой «пандемии» является ряд современных и традиционных факторов. Это увеличение продолжительности жизни в развитых странах в последние десятилетия XX и начала XXI века, неуклонный рост распространения ожирения, сахарного

диабета и других метаболических нарушений, хронической болезни почек, а также стрессогенность жизни в современных условиях при интенсификации интернет-коммуникаций.

Российскими учеными показано, что в нашей стране наблюдается похожая со всем миром тенденция [3]. Так, в эпидемиологических исследованиях последних лет ЭССЕ-РФ-1 и -2 в сравнении с предыдущим мониторингом 2004 г. в России замечено значимое увеличение больных с АГ [3, 4]. Особенно печальная динамика была констатирована среди мужского населения

нашей страны (с 37 до 49%). Одновременно были сделаны выводы, что в РФ у мужчин основными факторами риска смертности от ССЗ являются повышенное АД и курение, у женщин — повышенное АД и холестерин [3]. Было доказано, что повышение систолического АД (САД) более 140 мм рт. ст. приводит к росту смертности и инвалидизации за счет развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сосудистых катастроф головного мозга [1]. В связи с этим все более важной становится проблема развития сердечно-сосудистых заболеваний в результате длительно существующей АГ, которые снижают качество жизни [5–8]. Поэтому поиск оптимальных путей борьбы с АГ продолжает оставаться важной задачей для ученых и клиницистов, работающих с такими пациентами.

В последние несколько лет произошло обновление европейских и российских клинических рекомендаций научных кардиологических сообществ по лечению АГ [1, 9]. Обобщая опыт проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ), эксперты пришли к заключению о том, что приоритетом в медикаментозной терапии АГ является использование фиксированных комбинаций антигипертензивных средств с момента инициации лечения. Подобный подход показан большинству пациентов. В свою очередь монотерапия может быть эффективной лишь у ограниченного контингента больных АГ. Это лица с низким сердечно-сосудистым риском (ССР) при АГ 1-й степени (если САД < 150 мм рт. ст.), пациенты старше 80 лет или со старческой астенией независимо от хронологического возраста [1, 9, 10].

Главными задачами лечения пациентов с АГ являются снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, а также улучшение исходов ССЗ и прогноза жизни. Поэтому современные требования, предъявляемые к антигипертензивной терапии, заключаются в достижении целевых уровней АД с обеспечением протективного действия на органы-мишени. Все это позволяет клиницистам приблизиться к поставленным задачам.

Основными антигипертензивными препаратами, действующими патогенетически на механизмы регуляции АД (нейрогуморальную и симпатoadреналовую систему) остаются представители 5 классов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные) и бета-адреноблокаторы (ББ) [1, 9].

Клиническими рекомендациями Европейского кардиологического общества (ЕОК) в 2018 г. была обозначена стратегия «единой таблетки» для достижения целевого диапазона АД при лечении АГ [1]. В дальнейшем эксперты ЕОК подчеркнули важность данной тактики и повысили класс и уровень доказательности инициации терапии с двойной фиксированной комбинации до класса рекомендаций I, уровня В. Последнее было озвучено на конгрессе ЕОК в 2019 г. в Париже

(ESC 365, 2019). В 2018 и 2020 гг. данная стратегия была поддержана экспертами Российского кардиологического общества (РКО) и сделан вывод о том, что начало антигипертензивной терапии с фиксированной комбинацией из двух препаратов показано большинству пациентов [9, 11]. Данная тактика позволяет воздействовать на разные механизмы формирования АГ за счет синергизма действия антигипертензивных средств из разных классов в составе «единой таблетки». Это также позволяет применять меньшие дозы действующих веществ из разных групп для достижения желаемого гипотензивного эффекта. Преимущества таких сочетаний присущи лишь рациональным комбинациям антигипертензивных средств: иАПФ + диуретик или АК, БРА + диуретик или АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик [1, 9]. Для достижения целевого диапазона при лечении АГ при необходимости рекомендуют добавление третьего препарата. А если целевой уровень не достигнут на тройной комбинации (около 20% пациентов с АГ), можно использовать комбинацию 4 или более гипотензивных средств из разных групп.

Настоящая публикация представляет клиницистам российскую инновацию — первый оригинальный препарат в виде фиксированной комбинации рамиприла и индапамида — Консилар-Д24. Его появление является прорывом российской фармации в направлении создания новых комбинаций гипотензивных средств. Консилар-Д24 уже увидел свет и с успехом стал применяться в клинической практике для лечения больных АГ. Преимущества данной фиксированной комбинации обусловлены в первую очередь выбором составляющих его компонентов. Далее хотелось бы подробнее рассмотреть составляющие Консилара-Д24, а именно преимущества рамиприла и индапамида.

Среди иАПФ рамиприл занимает ведущие позиции уже не одно десятилетие. Известно, что для лечения пациентов с АГ эффективен сам по себе класс иАПФ. Доказано, что представители этой группы препаратов снижают заболеваемость, смертность и улучшают прогноз при ССЗ. Многочисленными исследованиями показан их хороший гипотензивный эффект, обусловленный патогенетическими механизмами блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Известно, что их основное действие заключается в подавлении ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), участвующего в превращении неактивного ангиотензина I в активный ангиотензин II (АТ II). Именно за счет блокады РААС иАПФ оказались первым классом антигипертензивных препаратов, который произвел эволюционный взрыв в лечении больных АГ и другими ССЗ. Посредством блокады АТ II происходит уменьшение вазоконстрикции, снижение его трофического действия на сердце и сосуды, а также оказывается регулирующее влияние на активность симпатического звена вегетативной нервной системы. При этом важным патогенетическим звеном в этой цепи является подавление дегградации брадикинина, накопление ко-

торого потенцирует вазодилатацию. Последний механизм зачастую недооценивается клиницистами относительно указанной положительной стороны [12, 13]. Хотя накапливающийся брадикинин иногда вызывает нежелательный эффект в виде сухого кашля. Все вышесказанное присуще иАПФ как классу в целом. Но у рамиприла есть преимущества над другими представителями данной группы препаратов. Нельзя не отметить тот факт, что рамиприл с успехом используется в клинической практике уже более 30 лет. Возможно, расширение спектра генерации БРА (так называемых сартанов) в последние годы несколько «подвинуло» приоритет иАПФ в целом среди препаратов для блокады РААС. Но при этом рамиприл остается на лидерских позициях среди антигипертензивных средств, так как имеет колоссальную доказательную базу.

Рамиприл представляет собой липофильный иАПФ в виде пролекарства, имеющего в составе карбоксильную группу. Именно за счет его первых двух свойств обеспечивается длительное антигипертензивное и высокое органопротективное действие [14]. В исследованиях рамиприл показал наибольшую специфичность в сравнении с другими иАПФ в отношении подавления тканевого АПФ II при remodelировании сердца и сосудов у больных АГ [15–17]. Длительное действие (до 24 ч) рамиприла обусловлено его липофильной структурой в виде пролекарства. Антигипертензивное действие начинается проявляться через 1–2 ч после приема внутрь разовой дозы рамиприла, достигая наибольшего значения через 3–6 ч, и сохраняется в течение 24 ч.

Обозначая место рамиприла в лечении пациентов с АГ, необходимо подчеркнуть, что помимо его использования в качестве эффективного антигипертензивного средства он рассматривается в качестве препарата выбора у пациентов с сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда (как с первых суток, так и в последующем для сохранения функции левого желудочка сердца) [18–20].

Вторым компонентом фиксированной комбинации оригинального российского препарата Консилар-Д24 является индапамид. Такое сочетание оказывается рациональным и оправданным в отношении усиления и синергизма антигипертензивного и органопротективного действия.

Выбор индапамида в этой комбинации является оправданным и современным. В целом диуретики для лечения АГ с успехом применяются уже почти 50 лет [21, 22]. В сравнении со своими предшественниками, такими как гидрохлоротиазид и хлорталидон, индапамид и его производные отличаются более безопасным метаболическим действием в отношении углеводного и липидного обмена [23, 24]. В исследованиях показано, что индапамид не влияет на показатели липидного обмена, в том числе концентрацию триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности. Практически безопасен у пациентов с сахарным диабетом [25, 26].

Индапамид оказывает антигипертензивное действие в течение 24 ч. Он относится к производным сульфонида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом.

Дополнительным и очень важным эффектом индапамида является снижение тонуса гладкой мускулатуры артерий и его сосудорасширяющее действие с уменьшением общего периферического сопротивления сосудистой стенки. Эти эффекты опосредованы снижением реактивности сосудистой стенки к норадреналину и АТ II, увеличением синтеза простагландина E2 (ПГЕ2), обладающего сосудорасширяющей активностью, и угнетением тока кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Сочетание нескольких действий делает индапамид уникальным антигипертензивным препаратом. С одной стороны, он оказывает быстрое натрийуретическое действие. С другой — прямое вазодилатирующее действие за счет блокады медленных кальциевых каналов гладкомышечных клеток сосудов и увеличения в них синтеза простаглицина, а также выработки ПГЕ2 и подавления синтеза эндотелий-зависимого вазоконстрикторного фактора, обеспечивает длительное фармакологическое и хорошее органопротективное действие индапамида [27]. Выбор индапамида в оригинальной фиксированной комбинации Консилар-Д24, как уже замечено, обусловлен его органопротективными свойствами. Этот диуретик способен уменьшать гипертрофию левого желудочка сердца и оказывать нефропротективное действие [28, 29]. С учетом положительных свойств индапамида логичным является его влияние на сердечно-сосудистый риск. В исследованиях показано, что применение индапамида в комбинации с иАПФ значительно снижает риск инсульта, смертности от ИБС, ХСН и почечной недостаточности [30, 31].

За время практического применения препарата Консилар-Д24 у клиницистов сложилось хорошее впечатление об этой оригинальной фиксированной комбинации. Это нашло отражение в мнении российских экспертов, опубликованном в статье недавнего выпуска «Российского кардиологического журнала» [32]. Вместе с тем предварительные данные начатого российского исследования «КОНСОНАНС» под руководством член-корреспондента РАН, профессора А.О. Конради свидетельствуют о хорошей эффективности препарата в рутинной клинической практике для лечения пациентов с АГ. В настоящее время исследование продолжается.

Консилар-Д24 выпускается в капсульной форме. Это позволяет ему иметь высокую биодоступность и безопасность. Активное вещество в капсуле находится в хи-

мически чистом виде. В отличие от таблеток в такой форме нет присадок, формовочных веществ, разрыхлителей, стабилизаторов и других соединений, которые используются при производстве таблеток. Оболочка капсул обеспечивает высокую герметичность и изоляцию активной субстанции от различных неблагоприятных факторов внешней среды. Капсулы благодаря желатиновой оболочке хорошо растворяются и всасываются в желудочно-кишечном тракте.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что в настоящее время введены новые целевые диапазоны АД. Поэтому для их достижения большое внимание уделяется внедрению в практику стратегии «единой таблетки» — фиксированных комбинаций двух, а при необходимости трех лекарственных препаратов. Начинать терапию с двух препаратов в виде фиксированной комбинации показано большинству пациентов. Предпочтение при этом отдается комбинации блокатора РААС (ингибитора АПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II) с антагонистом кальция и/или тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком. Создание российских инновационных препаратов на основе известных молекул оправданно и перспективно. Все это может способствовать повышению приверженности пациентов к лечению и улучшению контроля АД.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J. Hypertens.* 2019;37(1):226]. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4–11. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.4
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;4:4–14. [Boyitsov S.A., Balanova Y.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4–14. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
- Gottesman R.F., Albert M.S., Alonso A. et al. Associations between midlife vascular risk factors and 25-year incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74:1246–1254.
- Rovio S.P., Pahkala K., Nevalainen J. et al. Cardiovascular risk factors from childhood and midlife cognitive performance: the Young Finns study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;69:2279–2289.
- Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H. et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension.* 2012;60:1117–1123.
- Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. *Am. J. Hypertens.* 2007;20:338–341.
- Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3786. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903–1913.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертонии 2018 г. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(12):131–42. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Memorandum of experts of the Russian society of cardiology on the recommendations of the European society of cardiology/European society for arterial hypertension for the treatment of arterial hypertension 2018. *Russian journal of cardiology.* 2018;(12):131–42. (in Russian)].
- Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc. Med.* 2004;9(2):71–89.
- Cecconi C., Francolini G., Olivares A. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;577(1–3):1–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Smith W., Ball S.G. Ramipril. *Int. J. Clin. Pract.* 2000;54:255–60.
- Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs.* 1995;49:440–66. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00008
- van Griensven J.M., Schoemaker R.C., Cohen A.F. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995;47:513–18. DOI: 10.1007/bf00193704
- Lonn E., Shaikholeslami R., Yi Q. et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;43:2200–06. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.073
- Pfeffer M.A., Greaves S.C., Arnold J.M. et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation.* 1997;95:2643–51. DOI: 10.1161/01.cir.95.12.2643
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet.* 1993;342:821–28.
- Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;35:881–88. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00634-8
- Hollander W., Wilkins R.W. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMJ* 1957;8:68–75.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J. Hypertens.* 2015;33:1321–41. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000614
- Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.* 1996;77(6):12b–6b. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89233-8
- Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am. J. Med.* 1988;84(1B):59–64.

Оригинальные исследования

25. Fuenmayor N.T., Moreira E., de los Rios V. et al. Relations between fasting serum insulin, glucose, and dihydroepiandrosterone-sulfate concentrations in obese patients with hypertension: short-term effects of antihypertensive drugs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997;30(4):523–27. DOI: 10.1097/00005344-199710000-00018
26. Reaven G.M., Clinkingbeard C., Jeppesen J. et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1995;8(5 Pt 1):461–66. DOI: 10.1016/0895-7061(95)00055-T
27. Bataillard A., Schiavi P., Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin. Pharmacokinet.* 1999;37(1):7–12. DOI: 10.2165/00003088-199937001-00002
28. Gosse P., Sheridan D.J., Zannad F. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J. Hypertens.* 2000;18(10):1465–75. DOI: 10.1097/00004872-200018100-00015
29. Puig J.G., Marre M., Kokot F. et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2007;20(1):90–7. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.05.018
30. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based bloodpressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
31. Bloch M.J., Basile J.N. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2008;10(6):501–3. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x
32. Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О., Рагова Л.Г., Либис Р.А., Арутюнов Г.П., и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3782. [Konradi A.O., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ratova L.G., Libis R.A., Arutyunov G.P. et al. Modern Antihypertensive Therapy: possibilities of a Unique Russian fixed Combination of Ramipril and Indapamide. *Russian journal of cardiology.* 2020;25(3):3782. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782

Поступила 19.04.20