Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии

Валерий Иванович Подзолков, Аида Ильгизовна Тарзиманова*,
Заали Отариевич Георгадзе

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Несмотря на существующие в настоящее время возможности применения различных классов антигипертензивных препаратов, эффективно снижающих артериальное давление (АД) и существенно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) не утратила своего значения, и решение ее в конкретной клинической ситуации зачастую остается весьма сложным. Термин «неконтролируемая АГ» может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто. Истинная распространенность неконтролируемой АГ не установлена, и изучение ее затруднено в первую очередь тем, что далеко не все пациенты исходно получают антигипертензивную терапию, соответствующую общепринятым стандартам. В настоящее время тактика ведения больных с неконтролируемой АГ предполагает применение комбинаций антигипертензивных препаратов. Рациональными комбинациями, согласно новым рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2018 г.), остаются сочетания блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину с антагонистом кальция или диуретиком, предпочтительно, в одной таблетке. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. Среди наиболее современных антигипертензивных препаратов можно считать тройную фиксированную комбинацию лизиноприла, амлодипина и индапамида. Все компоненты, входящие в состав препарата, доказали свою высокую эффективность и безопасность. Неконтролируемая АГ остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Многие аспекты ее пока далеки от однозначно интерпретируемых решений и стандартов. До конца остаются не изученными механизмы формирования неконтролируемого течения артериальной гипертензии, что, в свою очередь, обусловливает ограничение применения медикаментозных и немедикаментозных методов в лечении данной патологии. Рациональный выбор схем антигипертензивной терапии позволяет существенно повышать качество лечения этой категории больных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, лечение.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Георгадзе З.О. Современные принципы лечения неконтролируемой артериальной гипертензии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):736-741. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741

Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension

Valery I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova*, Zaali O. Georgadze
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Despite the current possibilities of using different classes of antihypertensive drugs that effectively reduce blood pressure and significantly improve the long-term prognosis of patients, the problem of uncontrolled arterial hypertension has not lost its importance and its solution in a particular clinical situation often remains very difficult. The term "uncontrolled arterial hypertension" can be used in all cases where arterial pressure has not been achieved. The true prevalence of uncontrolled arterial hypertension has not been established, and its study is hampered primarily by the fact that not all patients initially receive antihypertensive therapy that meets generally accepted standards. Currently, the tactics of management of patients with uncontrolled hypertension involves the use of combinations of antihypertensive drugs. Rational combinations, according to the new recommendations for the diagnosis and treatment of arterial hypertension in 2018, remain a combination of blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system – angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers to angiotensin with a calcium antagonist or diuretic, preferably in one tablet. With the ineffectiveness of dual therapy needs to be assigned to a third antihypertensive drug. Among the most modern antihypertensive drugs can be considered a triple fixed combination of lisinopril, amlodipine and indapamide. All the components included in the composition of the drug, has proved its high efficiency and safety. Uncontrolled arterial hypertension remains one of the most urgent problems of modern cardiology. Many aspects of it are far from unambiguously interpreted solutions and standards. Until the end, the mechanisms of the formation of uncontrolled course of hypertension remain unexplored, which, in turn, leads to a restriction of the use of drug and non-drug methods in the treatment of this pathology. Rational choice of antihypertensive therapy regimens can significantly improve the quality of treatment of this category of patients.

Keywords: hypertension, combination therapy, treatment.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I., Georgadze Z.O. Modern Principles of Treatment of Uncontrolled Hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):736-741. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-736-741

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Введение

До настоящего времени артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта [1]. Ежегодно число пациентов с АГ продолжает увеличивается. В Российской Федерации также отмечается рост лиц с повышенным уровнем артериального давления (АД). По данным крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации), закончившегося в 2014 г., распространенность АГ выросла с 39,7% до 43,4%,

Received / Поступила: 18.06.2019
Accepted / Принята в печать: 04.07.2019

особенно интенсивный рост – до 45,4% отмечен в мужской популяции [2]. Возникновение АГ значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, фибрилляции предсердий, деменции, а также терминальной стадии почечной недостаточности.

Несмотря на существующие в настоящее время возможности применения различных классов антигипертензивных препаратов, эффективно снижающих АД и существенно улучшающих долгосрочный прогноз пациентов, проблема неконтролируемой АГ не утратила своего значения, и решение ее в конкретной клинической ситуации зачастую остается весьма сложным.

Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца было предложено разделить АГ на 2 группы в зависимости от достижения или недостижения целевых цифр АД [3]. АГ, при которой для достижения целевых цифр АД требуется менее 3-х препаратов, называется контролируемой, если более 3-х, включая диуретик – контролируемой резистентной АГ. Термин «неконтролируемая артериальная гипертензия» может быть применен во всех случаях, когда целевое АД не достигнуто. В случае недостижения целевых цифр при применении трех и более препаратов, но менее 5 – это резистентная неконтролируемая АГ, более 5 препаратов – рефрактерная АГ [3].

Истинная распространенность неконтролируемой АГ не установлена, и изучение ее затруднено, в основном из-за того, что далеко не все пациенты исходно получают антигипертензивную терапию, соответствующую общепринятым стандартам. Принципиально важным является установление причины неконтролируемой АГ. Очевидно, что сам факт ее констатации является аргументом для предположения о вторичном генезе АГ [4]. Наряду со вторичными вариантами АГ при клинической оценке неконтролируемой АГ необходимо обращать внимание и на потенциально устранимые причины, способствующие ее нарастанию. Среди них особое значение имеют некоторые классы лекарственных препаратов, гипертензивное действие которых может быть связано с особенностями механизма действия: глюкокортикостероиды, адренергические препараты, нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики [5].

В настоящее время тактика ведения больных с неконтролируемой АГ предполагает применение комбинаций антигипертензивных препаратов. Рациональными комбинациями, согласно новым рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2018 г.), остаются сочетания блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) с антагонистом кальция (АК) или тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком, предпочтительно – в одной таблетке (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [1]. При неэффективности двойной терапии должен быть назначен третий антигипертензивный препарат. В качестве базовой сохраняет свои приоритеты тройная комбинация блокаторов РААС (иАПФ или БРА), АК с тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Если целевые уровни АД не достигаются на трехкомпонентной терапии, рекомендовано присоединение малых доз спиронолактона. При его непереносимости могут быть использованы эплеренон, или амилорид, или высокие дозы петлевых диуретиков. К терапии также могут быть добавлены бета-адреноблокаторы или альфа-адреноблокаторы [1,5].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Одной из наиболее популярных является комбинация иАПФ и диуретика. Среди множества представителей класса иАПФ особого внимания заслуживает лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов с широким спектром действия и доказанными органо-протективными свойствами [6]. Лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизмененном виде почками. Отличительная особенность лизиноприла – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. Его действие начинается через 1 ч после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч [6].

В исследованиях ALLHAT, PREVAIL, TROPHY и др. было доказано значительное превосходство лизиноприла в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [7-10]. Лизиноприл можно считать препаратом выбора для лечения АГ у больных с ожирением, так как это единственный гидрофильный иАПФ с продолжительностью действия 24-30 ч, не распределяющийся в жировой ткани, и весьма важно, что он метаболически нейтральный.

Проведенные клинические исследования доказали выраженные органо-протективные свойства лизиноприла [11-14]. В исследовании SAMPLE была доказана его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [11]. На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 15,8% (рис. 1) [11]. Назначение лизиноприла больным сахарным диабетом 2 типа улучшало показатели азот-выделительной функции почек, уменьшало экскрецию белка с мочой и снижало смертность больных хронической болезнью почек [12].

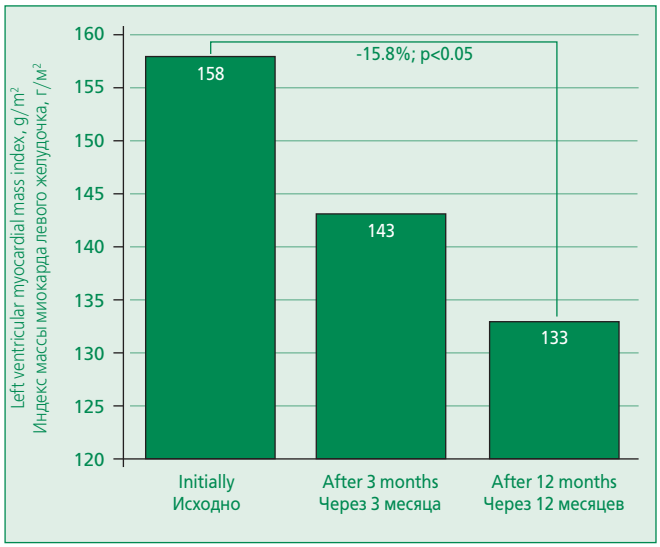

Figure 1. Reduction of the left ventricular myocardial mass index during treatment with lisinopril [adapted from 11]

Рисунок 1. Уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка при лечении лизиноприлом [адаптировано из 11]

Кроме того, у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови [13]. В исследовании EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом I типа [14].

Тиазидоподобные диуретики

В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ неоднократно подчеркивается неблагоприятный метаболический профиль тиазидных диуретиков при сравнении с тиазидоподобными [1,3]. Из тиазидоподобных диуретиков в Российской Федерации зарегистрированы хлорталидон, индапамид и индапамид ретард. Механизм антигипертензивного действия препаратов этой группы основывается не только на их диуретическом эффекте и уменьшении объема циркулирующей крови, но и на прямой способности влиять на гладкомышечные клетки артериол, приводя к периферической вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления [1].

Индапамид обладает высокой биодоступностью (90-95%), длительным периодом полувыведения (15-25 ч, в среднем – 18 ч), что позволяет обеспечить стойкий антигипертензивный эффект в течение суток. Препарат начинает действовать через 30 мин после приема, максимальная концентрация достигается через 12 ч. Прием пищи может замедлить абсорбцию вещества, но не влияет на его биодоступность. До 93-97% индапамида выводится в виде метаболитов, 75-80% – через почки, до 20% – через кишечник, 3-7% вещества выводится в неизмененном виде.

В сравнительном мета-анализе G.C. Roush и соавт. показали, что антигипертензивная активность индапамида не только не уступает гидрохлортиазиду и хлорталидону, но и превосходит их [15]. Индапамид оказывает значимое влияние как на систолическое АД, так и на диастолическое АД, что обусловлено его диуретическим и прямым миорелаксирующими эффектами в отношении сосудистой стенки. Однократный прием препарата позволяет надежно контролировать цифры АД на протяжении суток [16,17]. Индапамид отличается благоприятным метаболическим профилем: препарат не влияет на липидный обмен и на углеводный обмен, в том числе, у пациентов с сахарным диабетом (рис. 2) [18,19].

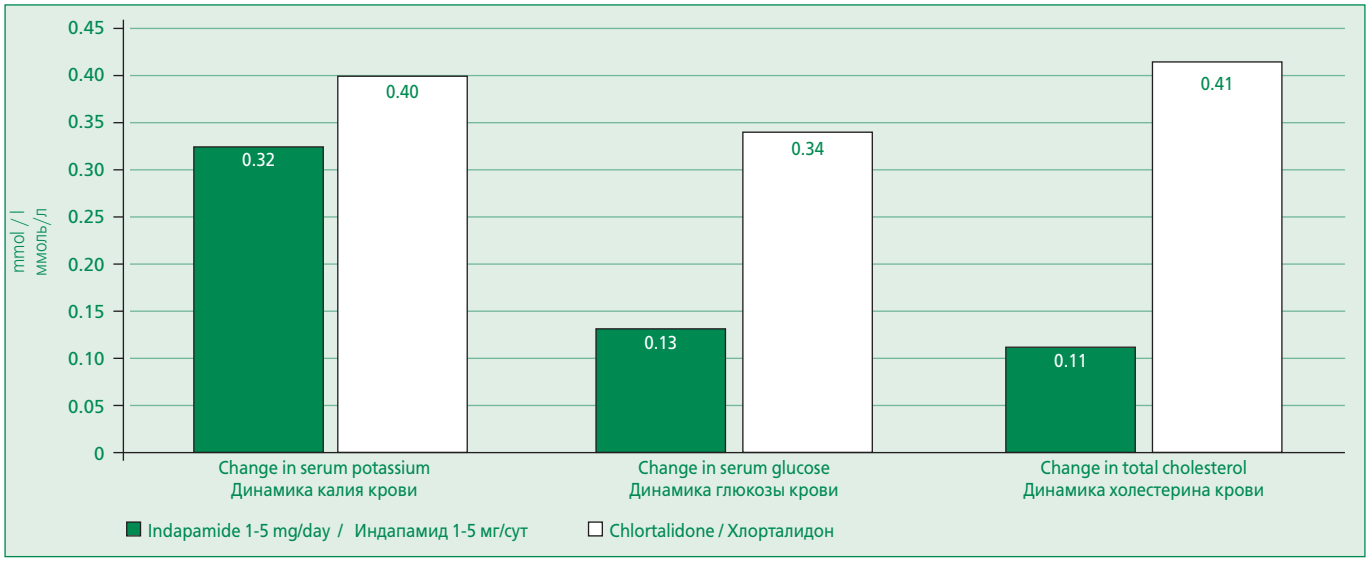

Figure 2. Safety of indapamide in hypertensive patients [adapted from 19]

Рисунок 2. Безопасность применения индапамида у пациентов с АГ [адаптировано из 19]

Figure 3. Pharmacokinetics of drugs in a fixed dose combination of lisinopril with indapamide [adapted from 22]
Рисунок 3. Фармакокинетика лекарственных препаратов в фиксированной комбинации лизиноприла с индапамидом [адаптировано из 22]

У больных АГ индапамид продемонстрировал способность уменьшать массу миокарда левого желудочка [16]. Наряду с несомненной антигипертензивной активностью индапамида и его благоприятным метаболическим профилем необходимо отметить также положительное влияние препарата на кардиоваскулярные риски, в том числе – на риск развития новых случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН), что продемонстрировано результатами клинических исследований [20,21].

Комбинация лизиноприла и индапамида

Концепция комплексной модификации риска у больных АГ подразумевает, помимо собственно снижения АД, также и воздействие на механизмы поражения органов-мишеней на различных этапах сердечно-сосудистого и кардио-ренального континуумов. В этом отношении комбинация лизиноприла и индапамида выглядит весьма привлекательно. В фиксированную комбинацию лизиноприла и индапамида пролонгированного действия (Диротон® Плюс, Гедеон Рихтер) вошли хорошо изученные препараты, продемонстрировавшие свою эффективность и безопасность на протяжении длительного применения. Оба компонента обладают свойствами периферических вазодилататоров, усиливая антигипертензивные эффекты друг друга, при этом они отличаются высокими органо-протективными свойствами и метаболической нейтральностью [15-21]. Благодаря продолжительному периоду полувыведения каждого компонента комбинации осуществляется надежный суточный контроль АД (рис. 3) [22].

Комбинация лизиноприла и амлодипина

Эффективной комбинацией препаратов для лечения больных с неконтролируемой АГ является сочетание лизиноприла и дигидропиридинового АК амлодипина [1,5]. Оба лекарственных средства действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения АД. В программе ТРИУМВИРАТ была показана эффективность назначении фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином у пациентов с неконтролируемой АГ. Систолическое АД в ходе исследования снизилось с 164,7 до 129,8 мм рт. ст., а диастолическое АД – с 97,3 до 80,4 мм рт. ст. (рис. 4) [23]. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование действия данных классов препаратов при их совместном применении. Совместное применение лизиноприла и амлодипина позволяет нейтрализовать контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

В многоцентровом клиническом исследовании HAMLET (Hungarian Multicenter Study) оценивалась эффективность и безопасность фиксированной комбинации лизиноприла с амлодипином (Экватор®, Гедеон Рихтер) [24]. В исследование были включены 229 больных в возрасте 18-65 лет с плохо контролируемой АГ. Результаты работы доказали высокую антигипертензивную эффективность комбинации лизи-

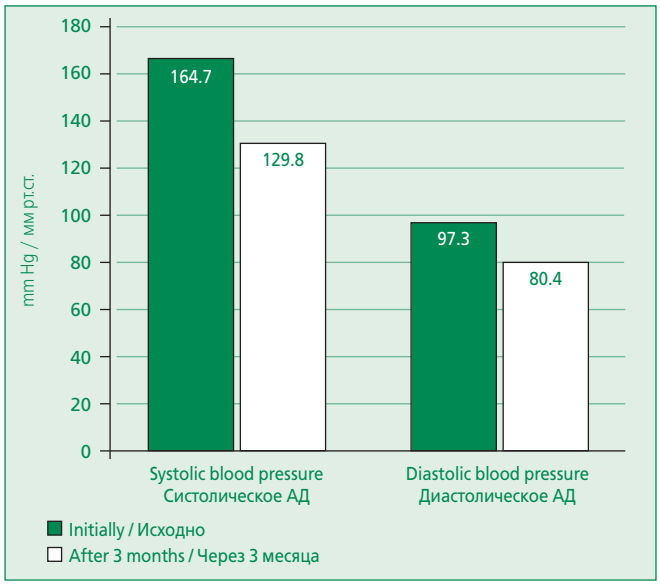

Figure 4. Change in blood pressure when prescribing a fixed combination of lisinopril and amlodipine [adapted from 23]

Рисунок 4. Изменение уровня артериального давления при назначении фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина [адаптировано из 23]

ноприла и амлодипина для лечения больных АГ. Число пациентов, достигших целевых значений АД, составило 90,1% в группе комбинированной терапии, что было достоверно больше при сравнении с 75,8% (p=0,008) в группе лизиноприла и с 79,3% (p=0,0333) в группе амлодипина. Переносимость терапии во всех трех группах была хорошей, тяжелых побочных эффектов, явившихся причиной прекращения лечения, не наблюдалось [24].

Важным аспектом органо-протективного действия комбинации иАПФ и АК является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции оксида азота [25].Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом действии амлодипина, что является важным моментом в лечении больных АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) [25-27]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке.

Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов. В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин достоверно уменьшал толщину интимы сонных артерий [25]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим ангиопластику коронарной артерии, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [26]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхокардиографии было изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась достоверная тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [27]. Имеющиеся органо-протективные свойства комбинации иАПФ и АК позволяют назначать ее широкому кругу коморбидных пациентов.

Применение комбинации иАПФ и АК позволяет снизить частоту развития побочного действия каждого компонента препарата. Как известно, отечность голеней является наиболее частым дозозависимым побочным эффектом применения АК дигидропиридиновой группы. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство [28]. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые АК обладают собственным натрийуретическим действием. Ингибиторы АПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в капиллярах, препятствуя развитию отеков голеней.

Тройные комбинации антигипертензивных средств

Достаточно часто при неконтролируемой АГ практикующим врачам приходится назначать тройную комбинацию блокаторов РААС (иАПФ или БРА), АК с диуретиком [1,3]. Среди наиболее современных антигипертензивных препаратов можно выделить тройную фиксированную комбинацию лизиноприла, амлодипина и индапамида (Эквапресс®, Гедеон Рихтер). Все компоненты, входящие в состав препарата, доказали свою высокую эффективность и безопасность. Препарат Эквапресс как единственная фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и индапамида пролонгированного действия показан для лечения любой формы неконтролируемой АГ [29]. Уникальные фармакокинетические свойства всех компонентов препарата обеспечивают стабильный и длительный контроль АД в течение 24 ч.

Заключение

Таким образом, неконтролируемая АГ остается одной из наиболее актуальных проблем современной

кардиологии. Многие аспекты ее пока далеки от однозначно интерпретируемых решений и стандартов, до конца остаются не изученными механизмы формирования неконтролируемого течения АГ, что, в свою очередь, обусловливает ограничение применения медикаментозных и немедикаментозных методов в лечении данной патологии. Рациональный выбор схем антигипертензивной терапии позволяет существенно повышать качество лечения этой категории больных.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

1. 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). Eur Heart J. 2018;39:3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Boytsov 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 Russ.) [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.]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2018;138(17):e426-e483. DOI:10.1161/CIR.0000000000000597.
4. Aksenova A.V., Esaulova T.E., Sivakova O.A., Chazova I.E. Resistant and refractory arterial hypertension: similarities and differences, new approaches to diagnosis and treatment. Systemic Hypertension. 2018;15(3):11-3 (In Russ.) [Аксенова А.В., Есаулова Т.Е., Сивакова О.А., Чазова И.Е. Резистентная и рефрактерная артериальные гипертонии: сходства и различия, новые подходы к диагностике и лечению. Системные Гипертензии. 2018;15(3):11-3]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3.11-13.
5. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018: European experts' opinion. Systemic Hypertension. 2018;15(3):6-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2018 г.: слово за европейскими экспертами. Системные Гипертензии. 2018;15(3):6-10]. DOI:10.26442/2075-082X_2018.3.6-10.
6. Semple P.F., Cumming A.M., Meredith P.A., et al. Onset of action of captopril, enalapril, enalaprilic acid and lisinopril in normal man. Cardiovasc Drugs Ther. 1987;1(1):45-50. DOI:10.1007/bf02125832.
7. Davis B.R., Culter J.A., Gordon D.J. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Am J Hypertens.1996;9:342-60. DOI:10.1016/0895-7061(96)00037-4.
8. Malacco E., Santonastaso M., Vari N.A., et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. Clin Ther. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/S0149-2918(04)90129-4.
9. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Lisinopril implication in the clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(4):565-8 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение лизиноприла в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2010;6(4):565-8]. DOI:10.20996/1819-6446-2010-6-4-21-25.
10. Reisin E., Weir M.R., Falkner B., et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension. 1997; 30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
11. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E., et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. Circulation. 1997;95(6);1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
12. Terpstra W.F., May J.F., Smit A.J., et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. J Hypertens. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
13. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 2000;321(7274):1440-4. DOI:10.1136/bmj.321.7274.1440.
14. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. Lancet. 1997;349(9068):1787-92. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10244-0.
15. Roush G.C., Kaur R., Emst M.E. Diuretics: a review and update. J Cardiovasc Phamracol Ther. 2014;19(1):5-13. DOI:10.1177/10742 48413497257.
16. Roush G.C., Abdelfahah R., Song S., et al. Hydrochlorotiazide and alternative diuretics versus renin-angiotensin system inhibitors for the regression of left ventricular hypertrophy: a head-to-head meta-analysis. J Hypertens. 2018;36(6):1247-55. DOI:10.1097/HJH.0000000000001691.
17. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A. The fixed combination of lisinopril and indapamide: optimization of cardio protection in hypertensive patients. Arterial Hypertension. 2018;24(4):459-68 (In Russ.) [Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А. Применение фиксированной комбинации лизиноприла и индапамида для кардиопротекции у больных гипертонической болезнью. Артериальная Гипертензия. 2018;24(4):459-68]. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-4-459-468.
18. Kaplan N.M. Indapamide: is it the better diuretic for hypertension? Hypertension. 2015;65(5):983-984. DOI:10.1161/ HWERTENSIONAHA.115.05138.
19. Musini V.M. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(5):CD003824. DOI:10.1002/14651858.CD003824.pub2.
20. Olde Engberink R.H., Frenkel W.J., van den Bogaard B., et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension.2015;65(5):1033-40. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.052.
21. Liang W., Ma H., Cao L., et al. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a metaanalysis. J Cell Mol Med.2017;21(11):2634-42. DOI:10.1111/jcmm.13205.
22. Instructions for medical use of the drug Diroton® Plus. [cited by Sep 10, 2019]. Available from: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d57c9ce3-239c-47f1-9d97-195471241054&t= (In Russ.) [Инструкция по медицинскому применению препарата Диротон® Плюс. [цитировано 10.09.2019]. Доступно на: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d57c9ce3-239c-47f1-9d97-195471241054&t=].
23. Karpov Y. A. Triple combination of antihypertensive and lipid-lowering drugs is an effective reduction of the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension. Russian Medical Journal. 2015;27:1580-3 (In Russ.) [Карпов Ю.А. Тройная комбинация антигипертензивных и липиднижающих препаратов – эффективное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертонией. Русский Медицинский Журнал. 2015;27:1580-3].
24. Pall D., Katona E., Juhasz M., et al. Prevention of target organ damage with modern antihypertensive agents. Orv Hetil. 2006;147(32):1505-11.
25. Hernández R.H., Armas-Hernández M.J., Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. Am J Ther. 2003;10(6):409-14.
26. Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. Am Heart J. 2003;145(6):1030-5. DOI:10.1016/S0002-8703 (03)00082-6.
27. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P., et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;292:2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
28. McCarty M.F. Concurrent treatment with an ACE inhibitor may amplify the utility of calcium supplementation for control of hypertension. Med Hypotheses. 2004;63(5):818-22. DOI:10.1016/j.mehy.2002.11.001.

About the Authors:
Valery I. Podzolkov *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2; Director of Therapeutic Clinic of University Clinical Hospital №4, Sechenov University*
Aida I. Tarzimanova *– MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*
Zaali O. Georgadze *– MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University*

Сведения об авторах:
Подзолков Валерий Иванович *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2, директор клиники факультетской терапии, Сеченовский Университет*
Тарзиманова Аида Ильгизовна *– д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*
Георгадзе Заали Отариевич *– к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2, Сеченовский Университет*