

## Комбинированная антигипертензивная терапия: теоретические предпосылки и доказательная база

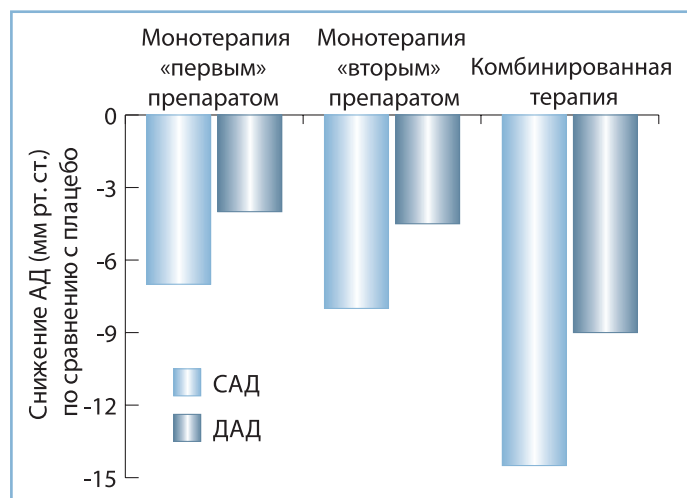
И.Г. БЕРЕЗНЯКОВ, д. мед. н., профессор

/Харьковская медицинская академия  
последипломного образования/

Возникновение артериальной гипертензии (АГ) обусловлено взаимодействием многочисленных генетических факторов и факторов внешней среды, специфичных для каждого пациента. Другими словами, патогенез АГ многогранен, и маловероятно, что когда-нибудь будет создано лекарство, эффективное для всех больных этим заболеванием. Данный тезис подтверждается результатами мета-анализа 354 двойных слепых рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых изучали эффективность монотерапии у больных АГ [1]. Скорректированное по плацебо снижение артериального давления (АД) при монотерапии оказалось равным 9,1/5,5 мм рт.ст., причем различия между 5 основными классами антигипертензивных средств были минимальными. Более того, достичь целевых величин АД, применяя монотерапию, удается нечасто. Например, целевое АД было достигнуто у 36% больных в исследовании ALLHAT, 33% – в HOT, <10% – в LIFE.

Таким образом, большинству больных АГ необходимо назначение двух и более антигипертензивных средств, действующих на различные стороны патогенеза заболевания. Теоретически комбинированная антигипертензивная терапия должна приводить к повышению эффективности, переносимости и приверженности к лечению [2]. Так ли это на самом деле?

**Повышение эффективности.** Среднее снижение АД при использовании монотерапии двумя разными препаратами и их комбинации представлено на рисунке 1. Эти данные получены



**Рис. 1.** Среднее снижение артериального давления при использовании монотерапии двумя разными препаратами и их комбинации

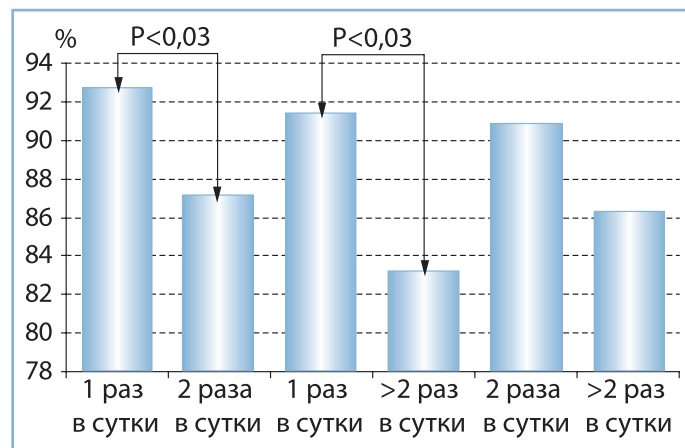
Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

при анализе результатов 119 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, в которых тестировались диуретики, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (ББ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА) [1].

В исследовании Strategies in Treatment of Hypertension комбинацию ИАПФ + диуретик в низких дозах сравнивали с последовательной монотерапией (вначале – ББ, при АД >140/90 мм рт.ст. – перевод сначала на ИАПФ, затем на АК). Через 9 месяцев целевое АД в группе комбинированной терапии было достигнуто у 62% больных, получавших комбинацию антигипертензивных средств, и только у 49% лиц – в группе монотерапии ( $P=0,02$ ) [3]. Авторы недавно проведенного мета-анализа 42 РКИ пришли к выводу, что комбинация лекарств из двух комплементарных классов антигипертензивных средств примерно в 5 раз эффективнее снижает АД, чем повышение дозы одного из них [4].

Таким образом, комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) действительно эффективнее монотерапии.

**Улучшение переносимости.** Распространенным нежелательным лекарственным явлением (НЛЯ) при использовании дигидропиридиновых АК является появление отеков на нижних конечностях, обусловленное вазотропным действием медикаментов. При добавлении ИАПФ вследствие дилатации артерий и вен снижается интракапиллярное давление, что приводит к исчезновению отеков [5, 6]. Лечение тиазидными диуретиками нередко ассоциируется с возникновением гипокалиемии. Добавление к тиазидам ИАПФ устраняет гипокалиемию [2]. Эти и другие примеры



**Рис. 2.** Приверженность к лечению в зависимости от частоты приема антигипертензивных средств: данные мета-анализа рандомизированных клинических исследований, когортных клинических исследований, ретроспективных обзоров медицинских записей и баз данных [7]



# КО-ДИРОТОН®

10 або 20 мг лізиноприлу + 12,5 мг гідрохлоротіазиду  
по 10 або 30 таблеток в упаковці

ЄДИНА  
ФІКСОВАНА КОМБІНАЦІЯ  
БЕЗ ВПЛИВУ НА ПЕЧІНКУ

**ВВ!** Посилення гіпотензивної дії

**ВВ!** Зниження частоти  
побічних ефектів

**ВВ!** Зручність прийому — 1 раз на день



Р.П. № UA/8634/01/01(02)

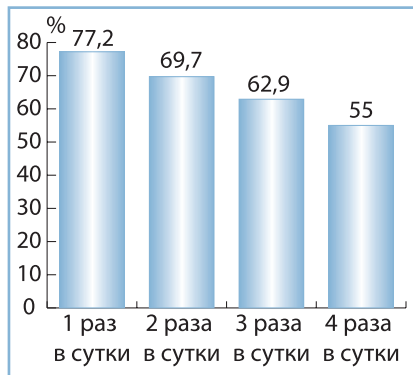
## ПОДВІЙНИЙ ЗАХИСТ



РІХТЕР ГЕДЕОН

*Засновано у 1904 році*

[www.richter.com.ua](http://www.richter.com.ua)



**Рис. 3.** Приверженность к лечению в зависимости от частоты приема антигипертензивных средств (анализ данных о примерно 85 000 больных артериальной гипертензией из Kaiser Permanente) [8]

фиксированных комбинаций антигипертензивных средств, нежели при приеме составляющих компонентов комбинации в отдельности. Этот тезис подтверждается данными мета-анализа 9 РКИ, согласно которому приверженность к лечению при использовании фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке была на 26% выше, чем при раздельном приеме компонентов комбинации [9].

### Рациональные комбинации антигипертензивных средств

Количество возможных комбинаций антигипертензивных средств велико, но не каждую из них можно назвать рациональной. В фармакологии, в отличие от математики, сумма 1 и 1 не всегда равняется 2. Препараты, входящие в состав комбинации, могут препятствовать реализации эффектов друг друга, ослаблять или усиливать их. Оптимальной комбинацией можно назвать такую, при которой эффект от ее использования превышает простую сумму эффектов каждого из компонентов комбинации в отдельности – при минимальном риске НЛЯ.

В 2010 г. эксперты Американского общества по изучению гипертензии (ASH) разделили комбинации антигипертензивных

подтверждают тезис об улучшении переносимости комбинированной АГ.

**Повышение приверженности к лечению.** Одним из ключевых аспектов, непосредственно связанным с приверженностью к лечению, является кратность применения медикаментов (рис. 2, 3) [7, 8].

Логично предположить, что приверженность к лечению будет выше при использова-

средств на предпочтительные, приемлемые и менее эффективные (табл. 1) [2]. К лучшим из возможных комбинаций были отнесены сочетания препарата, действующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с диуретиком или АК.

В действующих в США рекомендациях по лечению больных АГ (JNC-VII) содержится два важных положения.

1. Большинство лиц с АГ для контроля АД нуждаются в применении 2 и более антигипертензивных средств разных классов.
2. Если АД выше целевого более чем на 20/10 мм рт.ст., лекарственная терапия должна начинаться с 2 препаратов разных классов, одним из которых должен быть тиазидоподобный диуретик [10].

Однако в последние годы опубликовано много новых научных данных, побуждающих рассмотреть этот вопрос подробнее.

На выбор той или иной комбинации антигипертензивных средств влияют многие факторы, в том числе такие значимые, как доказательства эффективности и наличие внеочередных показаний к использованию отдельных классов антигипертензивных препаратов. Если сравнить количество внеочередных показаний для использования АК, их будет больше, чем для назначения диуретиков (табл. 2) [11]. Дискуссии о превосходстве одних комбинаций над другими вспыхнули с новой силой после публикации результатов исследования ACCOMPLISH.

В это исследование включили 11 506 больных АГ в возрасте 55 лет и старше (в среднем – 68 лет), с систолическим АД >160 мм рт.ст., получавших лечение антигипертензивными препаратами (97%, причем 75% пациентов получали 2 и более антигипертензивные средства разных классов). У всех пациентов было установлено сердечно-сосудистое заболевание или заболевание почек, либо имело место субклиническое поражение органов-мишеней. У 60% включенных в исследование больных имел место сахарный диабет, 36% пациентов перенесли коронарную реваскуляризацию, 23% – инфаркт миокарда, 13% –

**Таблица 2.** Предпочтительные классы антигипертензивных средств при субклиническом поражении органов-мишеней и некоторых сопутствующих заболеваниях

Патология	ИАПФ/БРА	Диуретик	Дигидропиридиновый АК
Гипертрофия левого желудочка	+		+
Бессимптомный атеросклероз	+		+
Стенокардия			+
Перенесенный инфаркт миокарда	+		
Хроническая сердечная недостаточность	+	+	
Перенесенный инсульт	+	+	+
Заболевание периферических сосудов			+
Метаболический синдром	+		+
Сахарный диабет	+		
Микроальбуминурия, дисфункция почек	+		

**Таблица 1.** Комбинации антигипертензивных средств

Предпочтительные	Приемлемые	Менее эффективные
ИАПФ + диуретик	ББ + диуретик	ИАПФ + БРА
БРА + диуретик	ББ + дигидропиридиновый АК	ИАПФ + ББ
ИАПФ + АК	АК + диуретик	БРА + ББ
БРА + АК	Ингибитор ренина + диуретик	Недигидропиридиновый АК + ББ
	Ингибитор ренина + БРА	Препарат центрального действия + ББ
	Тиазид + К <sup>+</sup> -сберегающий диуретик	

Примечание (табл. 1, 2): ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, АК – антагонисты кальция, ББ – блокаторы β-адренорецепторов.

инсульт. В исследовании сравнивали эффективность лечения фиксированными комбинациями ИАПФ с АК (амлодипин) или диуретиком.

Первичной конечной точкой был комбинированный показатель: смерть от сердечно-сосудистых причин + несмертельный инфаркт миокарда + несмертельный инсульт + госпитализация по поводу стенокардии + реанимация после остановки сердца + коронарная реваскуляризация. Исследование досрочно прекращено через 36 месяцев в связи со снижением примерно на 20% первичной конечной точки в группе пациентов, получавших комбинацию ИАПФ и АК.

Рассматривать данное исследование в качестве доказательства превосходства комбинации ИАПФ с АК над комбинацией ИАПФ с диуретиком преждевременно. Во-первых, исследование ACCOMPLISH проведено у больных старшей возрастной категории из группы высокого и очень высокого риска, что не отражает распределение людей в общей популяции. Во-вторых, в исследовании не включали больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). При этом в крупнейшем из проведенных до настоящего времени исследований у пациентов с АГ – ALLHAT – исходы у больных ХСН в группе амлодипина были хуже, чем в группе диуретика.

Распространенность ХСН существенно повышается с возрастом (рис. 4.) [13]. Антигипертензивная терапия оказывает выраженное влияние на заболеваемость ХСН у лиц старшей возрастной группы (табл. 3). В исследовании ALLHAT кумулятивная частота случаев ХСН в группе больных, получавших амлодипин, была на 38% выше, чем среди принимавших хлорталидон: относительный риск (ОР) 1,38; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–1,52. Более того, лечение диуретиком ассоциировалось с меньшим риском госпитализации по поводу ХСН по сравнению с пациентами, получавшими амлодипин: на 31% – у лиц с ХСН и сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), на 26% – у пациентов с ХСН со сниженной функцией левого желудочка [14].

Антигипертензивная терапия относится к вмешательствам с доказанной эффективностью при вторичной профилактике инсультов. У лиц старшей возрастной группы антигипертензивная терапия в течение 1 года позволяет предупредить 2–14 инсультов на 1000 пролеченных больных. В одном из наиболее известных

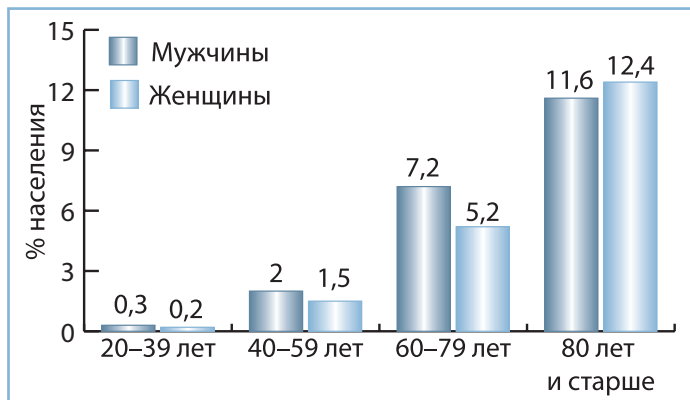


Рис. 4. Распространенность хронической сердечной недостаточности в зависимости от возраста и пола (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004)

Таблица 3. Влияние антигипертензивной терапии на заболеваемость хронической сердечной недостаточностью у лиц старшей возрастной группы

Исследование	Количество участников	Возраст, лет	Снижение риска, %
European Working Party	840	> 60	22
Cooper and Warrender	884	60–79	32
STOP-HTN	1627	70–84	51
SHEP	4736	≥ 60	55
Syst-Eur	4695	≥ 60	36
STONE	1632	60–79	68
HYVET	3845	≥ 80	64

исследований на эту тему – PROGRESS – при монотерапии периндоприлом снижение относительного риска повторного инсульта на 5% оказалось статистически незначимым. Только комбинация ИАПФ с диуретиком приводила к выраженному (на 43%) снижению риска инсульта (95% ДИ 30–54%).

Эффективны ли диуретики в качестве препаратов 2-го ряда у больных АГ? Авторы Кокрановского сотрудничества проанализировали 53 двойных слепых РКИ (всего 15 129 больных АГ, исходное АД в среднем 156/101 мм рт.ст.), в которых проводили сравнение комбинации антигипертензивного препарата с диуретиком и сочетание антигипертензивного препарата с плацебо. При этом в 49 (92%) РКИ тестировался гидрохлоротиазид. При добавлении диуретика к антигипертензивному препарату АД снижалось в среднем на 6/3 мм рт.ст. при назначении 1 раз в сутки и на 8/4 мм рт.ст. при назначении 2 раза в сутки. Не отмечено зависимости снижения АД от класса медикамента, использованного в качестве препарата 1-го ряда. При добавлении диуретика зарегистрирован дозозависимый эффект, сопоставимый с таковым при использовании диуретика в качестве монотерапии.

Петлевые диуретики тестировались только в 3 РКИ; прямые сравнения их с тиазидами невозможны из-за широкого 95% ДИ [15].

Подведем итоги. Какие аргументы можно привести в пользу использования фиксированной комбинации ИАПФ и диуретика (например, лизиноприла с гидрохлоротиазидом)? Это и воздействие на разные прессорные системы, и длительный контроль АД, и усиление выраженности антигипертензивного действия, и повышение эффективности у больных разных возрастных групп. Использование фиксированной комбинации упрощает инструкции по приему препаратов и ассоциируется с повышением приверженности к лечению на 8–19,6% [16]. Важно также, что в состав подобной комбинации входят так называемые «снисходительные» лекарства, обладающие длительным периодом полувыведения. В случае если больной с опозданием примет очередную дозу комбинированного препарата, лекарственные средства с длительным периодом полувыведения «подстрахуют» пациента в этот уязвимый промежуток времени. При сочетании ИАПФ и диуретика потенцируется антигипертензивное действие каждого из компонентов комбинации, а побочные эффекты – ослабевают. По сравнению со стоимостью компонентов комбинации стоимость фиксированной комбинации более низкая. Наконец, комбинация ИАПФ с диуретиком рассматривается

в настоящее время как одна из нескольких предпочтительных, а ее эффективность доказана во многочисленных клинических исследованиях.

На украинском рынке имеется комбинированный антигипертензивный препарат Ко-Диротон компании Гедеон Рихтер, содержащий комбинацию ИАПФ и диуретика.

Комбинация лизиноприла (10 и 20 мг) с гидрохлортиазидом (12,5 мг) представлена на отечественном фармацевтическом рынке под торговым названием Ко-Диротон (Рихтер Гедеон, Венгрия). Препарат оказывает более выраженное антигипертензивное действие, чем каждый компонент в отдельности, отличается хорошей переносимостью и при этом обладает оптимальным профилем безопасности, что позволяет с успехом применять его в лечении больных гипертонической болезнью – как изолированной, так и с сопутствующей патологией

## Литература

1. Law M.R. et al. // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326. – P. 1427–1435.
2. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L., on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – Vol. 4 (1). – P. 42–50.
3. Mourad J. et al. // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 2379–2386.
4. Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 Trials // *Am. J. Med.* – 2009. – Vol. 122. – P. 290–300.
5. Weir M.R. et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 14. – P. 963–968.
6. Messerli F.H. // *Curr. Cardiol. Reports.* – 2002. – Vol. 4. – P. 479–482.
7. Iskedjian M. et al. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis // *Clin. Ther.* – 2002. – Vol. 24 (2). – P. 302–316.
8. Fung V. et al. Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 972–984.
9. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 713–719.
10. Chobanian A.V. et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.
11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.
12. Jamerson K. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2417–2428.
13. Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. e69–e171.
14. Davis B.R., Kostis J.B., Simpson L.M. et al. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2259–2267.
15. Chen J.M., Heran B.S., Wright J.M. et al. Blood pressure lowering efficacy of diuretics as second-line therapy for primary hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 4. – CD007187.
16. Schroeder K. et al. The Cochrane Collaboration: John Wiley and Sons, Ltd., 2006. Issue 4.

# Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

## Випуск 2/2011

**Фах:** терапія

**Модератор:** кафедра терапії ХМАПО

**Термін відправлення відповідей:** протягом одного місяця з дати отримання журналу

ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

### Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ \_\_\_\_\_  
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) \_\_\_\_\_

**3. Професійні дані**

Спеціальність \_\_\_\_\_ Звання \_\_\_\_\_ Посада \_\_\_\_\_

Останнє удосконалення (вид) \_\_\_\_\_ Останнє удосконалення (років) \_\_\_\_\_

**4. Місце роботи**

Повна назва закладу \_\_\_\_\_

Повна адреса закладу \_\_\_\_\_

**Відомча належність** (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. \_\_\_\_\_

**5. Домашня адреса**

Індекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_ Район \_\_\_\_\_ Місто \_\_\_\_\_

Вулиця \_\_\_\_\_ Будинок \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

**6. Контактні телефони**

Домашній \_\_\_\_\_ Робочий \_\_\_\_\_ Мобільний \_\_\_\_\_

**7. E-mail** \_\_\_\_\_

**Особистий підпис** \_\_\_\_\_

Я, \_\_\_\_\_ (П.І.Б.), надаю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті учасника проекту мети

\_\_\_\_\_ Ваш підпис

Надсилати лише оригінали тестів

**Правила відповідей на тести:**

Позначаєте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

**Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:**

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

## Тестовые вопросы для самоконтроля

- 1. Монотерапия антигипертензивными препаратами:**
  - а) эффективна менее чем у половины больных артериальной гипертензией (АГ);
  - б) позволяет достичь снижения артериального давления (АД) в среднем на 9, 1/5, 5 мм рт.ст.
- 2. Теоретические предпосылки в пользу использования комбинаций антигипертензивных средств:**
  - а) повышение эффективности;
  - б) повышение переносимости;
  - в) повышение приверженности к лечению.
- 3. Во сколько раз комбинация лекарств из двух комплиментарных классов антигипертензивных средств эффективнее снижает АД, чем повышение дозы одного из них:**
  - а) примерно в 3 раза;
  - б) примерно в 4 раза;
  - в) примерно в 5 раз.
- 4. Сочетание ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция (АК) позволяет уменьшить выраженность или предупредить возникновение:**
  - а) отеков на нижних конечностях;
  - б) гипокалиемии.
- 5. Сочетание ИАПФ с диуретиком позволяет уменьшить выраженность или предупредить возникновение:**
  - а) отеков на нижних конечностях;
  - б) гипокалиемии.
- 6. Наилучшая приверженность к приему антигипертензивных средств отмечается в случае их назначения:**
  - а) 1 раз в сутки;
  - б) 2 раза в сутки;
  - в) 3 раза в сутки.
- 7. Насколько отличается приверженность к лечению при использовании фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке по сравнению с раздельным приемом компонентов комбинации:**
  - а) снижается примерно наполовину;
  - б) снижается примерно на четверть;
  - в) не изменяется;
  - г) возрастает примерно на четверть;
  - д) возрастает примерно наполовину.
- 8. Комбинации антигипертензивных препаратов, которые эксперты Американского общества по изучению гипертензии (ASH, 2010) отнесли к категории предпочтительных:**
  - а) ИАПФ + диуретик;
  - б) ИАПФ + АК;
  - в) ИАПФ + блокатор рецепторов к ангиотензину II 1-го типа (БРА);
  - г) БРА + диуретик;
  - д) БРА + АК;
  - е) АК + диуретик.
- 9. Комбинации антигипертензивных препаратов, которые эксперты Американского общества по изучению гипертензии (ASH, 2010) отнесли к категории приемлемых:**
  - а) ИАПФ + диуретик;
  - б) АК + диуретик;
  - в) ингибитор ренина + диуретик;
  - г) БРА + диуретик;
  - д) блокатор  $\beta$ -адренорецепторов (ББ) + диуретик.
- 10. Комбинации с ИАПФ, которые эксперты Американского общества по изучению гипертензии (ASH, 2010) отнесли к категории менее эффективных:**
  - а) ИАПФ + АК;
  - б) ИАПФ + ББ;
  - в) ИАПФ + БРА;
  - г) ИАПФ + диуретик.
- 11. О комбинациях с каким(-и) классом(-ами) антигипертензивных препаратов эксперты Американского общества по изучению гипертензии (ASH, 2010) не высказали своего отношения:**
  - а) калийсберегающие диуретики;
  - б) препараты центрального действия;
  - в) ганглиоблокаторы;
  - г) постгангионарные симпатолитики;
  - д) селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы;
  - е) ингибиторы ренина.
- 12. Внеочередные показания к использованию, общие для ИАПФ, БРА, АК и диуретиков:**
  - а) перенесенный инсульт;
  - б) инфаркт миокарда;
  - в) беременность;
  - г) хроническая сердечная недостаточность (ХСН).
- 13. Показания к использованию, которые являются внеочередными для применения диуретиков:**
  - а) перенесенный инсульт;
  - б) инфаркт миокарда;
  - в) беременность;
  - г) ХСН.
- 14. Показания к использованию, которые являются внеочередными для применения ИАПФ:**
  - а) перенесенный инсульт;
  - б) инфаркт миокарда;
  - в) беременность;
  - г) ХСН.
- 15. Недавнее исследование, в котором продемонстрировано превосходство комбинации ИАПФ с АК над комбинацией ИАПФ с диуретиком:**
  - а) ALLHAT;
  - б) LIFE;
  - в) PROGRESS;
  - г) EUROPA;
  - д) ACCOMPLISH.
- 16. В исследовании ALLHAT кумулятивная частота случаев ХСН в группе больных, получавших амлодипин, была выше, чем среди принимавших хлорталидон:**
  - а) на 18%;
  - б) на 28%;
  - в) на 38%;
  - г) на 48%.
- 17. В исследовании PROGRESS снижение относительного риска повторного инсульта было зарегистрировано в группе больных, получавших:**
  - а) монотерапию ИАПФ;
  - б) монотерапию диуретиком;
  - в) монотерапию АК;
  - г) комбинацию ИАПФ с диуретиком;
  - д) комбинацию ИАПФ с АК.
- 18. Распространенность ХСН у мужчин выше, чем у женщин, в возрастных группах:**
  - а) 20–39 лет;
  - б) 40–59 лет;
  - в) 60–79 лет;
  - г)  $\geq 80$  лет.
- 19. Насколько антигипертензивная терапия снижает заболеваемость ХСН у лиц старшей возрастной группы:**
  - а) на 5–15%;
  - б) на 22–68%;
  - в) на 75–90%.
- 20. Аргументы в пользу использования комбинации ИАПФ (например, лизиноприла) с диуретиком (например, гидрохлоротиазидом):**
  - а) воздействие на разные прессорные системы;
  - б) длительный контроль АД;
  - в) усиление выраженности антигипертензивного действия;
  - г) повышение эффективности у больных разных возрастных групп;
  - д) упрощение инструкций по приему антигипертензивных препаратов;
  - е) повышение приверженности к лечению;
  - ж) использование в составе комбинации так называемых «снижающих» лекарств, обладающих длительным периодом полувыведения;
  - з) потенцирование антигипертензивного действия каждого из компонентов комбинации;
  - и) ослабление и/или уменьшение побочных эффектов;
  - к) более низкая стоимость фиксированной комбинации по сравнению со стоимостью компонентов комбинации;
  - л) факт отнесения комбинации ИАПФ с диуретиком к категории предпочтительных.