

лук цього ряду, так і біологічного скринінгу одержаних аналогів за іншими видами активності.

#### Література

1. Доброчаева Д.Н. Бурачниковоцветные (Boraginales Hutch.) Европейской части СССР: дисерт. на соиск. учен. степ. д.б.н. / Д.Н. Доброчаева. – Киев, 1977. – С. 269-290.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование / Под. ред. Соколова П.Д. – Л.: Наука, 1990. – С. 109-133.
3. Меденцев А.Г. Нафтохиноновые метаболиты грибов / А.Г. Меденцев, В.К. Акименко // Прикладная биохимия и микробиология. – 1996. – Т.32, № 1. – С. 10-33.
4. Vogel R. Buchner Neues Repert / R. Vogel, C. Reischauer. – FürPharm., 1856, Bd.5. – 106 p.
5. Доналдсон Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда / Н. Доналдсон. – М: Госхимиздат, 1963. – 656 с.
6. Методические рекомендации по определению фунгицидной активности новых соединений. – Черкассы: ВНИИХСЗР, НИИТЭЗИМ, 1994. – С. 4-26.

#### Резюме

**Вінницька Р.Б., Крвавич А.С., Конечна Р.Т., Литвин Б.Я., Стадницька Н.Є., Марінцова Н.Г., Новіков В.П.** Синтез нових азотовмісних гідроксинафтохінонів – синтетичних аналогів природного шиконіну і юглону та їх фунгіцидна активність.

Наведено результати дослідження одержання азотовмісних синтетичних аналогів природного шиконіну і юглону та їх скринінг на фунгіцидну активність.

**Ключові слова:** шиконін, юглон, синтетичні аналоги, фунгіцидна активність.

#### Резюме

**Винницкая Р.Б., Крвавич А.С., Конечная Р.Т., Литвин Б.Я., Стадницкая Н.Е., Маринцова Н.Г., Новиков В.П.** Синтез новых азотосодержащих гидроксинафтохинонов – синтетических аналогов природного шиконина и юглона и их фунгицидная активность.

Приведены результаты исследования получения азотосодержащих синтетических аналогов природного шиконина и юглона и их скрининг на фунгицидную активность.

**Ключевые слова:** шиконин, юглон, синтетические аналоги, фунгицидная активность.

#### Summary

**Vynnytska R.B., Kravaych A.S., Konechna R.T., Litvin B.J., Stadnytska N.E., Marintsova N.G., Novikov V.P.** Synthesis and fungicidal activity of new nitrogen containing hydroxynaphthoquinones – synthetic analogues of natural shikonin and yuhlon.

The results of research in obtaining synthetic nitrogen analogues of natural shikonin and yuhlon and screening for their fungicidal activity.

**Key words:** shikonin, yuhlon, synthetic analogues, fungicidal activity.

*Рецензент: д.х.н., проф. В.І. Лубенець*

УДК 616.12-008.331-085.035-053.88/.89:616.1/.4

## МЕТОДЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ОСНОВАНИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

**Л.В. Григорьева**

*Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) остается одной из важнейших медицинских проблем, и ее наличие в разных возрастных группах во многом определяет сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В особенности это касается лиц пожилого возраста, у которых наряду с АГ часто имеются сопутствующие заболевания и многочисленные поражения органов-мишеней. Фармакотерапия, которая базируется на доказательной медицине обеспечивает гарантию проведения эффективного и экономного лечения [1, 10].

Одним из самых распространенных заболеваний в Украине является АГ. В настоящее время зарегистрировано более 5 млн. лиц, страдающих АГ. По результатам эпидемиологических исследований в стране страдают АГ около 13 млн. человек, у половины из них зарегистрирован пограничный уровень артериального давления (АД). Среди людей с АГ знают о своем заболевании 62 %, из них лечатся лишь 23,2 %, причем эффективно – только 12,8 % [11].

Артериальная гипертензия является одной из основных форм заболеваний сердечно-сосудистой системы. У лиц с высоким АД в 3–4 раза чаще развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и в 7 раз чаще – нарушение мозгового кровообращения [12]. Более чем в 90 % случаев АГ бывает идиопатической (первичной, эссенциальной) и тогда ее называют гипертонической болезнью (ГБ). В 5–10 % случаев АГ имеет установленную причину (симптоматическая АГ) [13].

Регуляция кровообращения сложна и многообразна. В организме человека существует более 10 взаимосвязанных систем, активно вмешивающихся в регуляцию системного кровообращения. Механизмы регуляции кровообращения подразделяют на прессорные и депрессорные, а также на центральные (определяющие величину АД и системное кровообращение) и местные (контролирующие величину кровообращения в отдельных органах и тканях) [4, 28].

Этиология симптоматической АГ до конца не изучена. Установлено, что она определяется возрастными изменениями в организме. Повышение АД не является закономерным следствием старения. В генезе повышения АД имеют значение гемодинамические факторы и нейрогормональная дисфункция [11].

Гипертоническая болезнь, первичная эссенциальная гипертензия – заболевание, характеризующееся снижением адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, нарушением механизмов регулирующих гемодинамику и прогрессирующими осложнениями [5]. Симптоматическая АГ – разнообразная группа сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, болезней почек, при которых вторичная АГ становится ведущим признаком болезни, а первичное нарушение влияет не только на органы или местное кровообращение, но и дестабилизирует системную гемодинамику с последствиями, во многом сходными с таковыми при ГБ.

Артериальная гипертензия поражает около 20 % населения в возрасте от 18 лет и старше. По данным эпидемиологических исследований частота АГ увеличивается с возрастом и превышает 50 % у лиц старше 50 лет. Значимость АГ, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), существенно увеличивается с возрастом и риск развития основных ССЗ в возрастной группе 65-75 лет составляет более 30 %. Артериальная гипертензия приблизительно в 2/3 случаев наблюдается в виде изолированной систолической АГ – особой формы эссенциальной АГ [2].

По определению экспертов ВОЗ, под изолированной систолической гипертензией (ИСГ) принято понимать повышение систолического АД (САД) > 140 мм рт.ст. при нормальном или сниженном диастолическом АД (ДАД) < 90 мм рт.ст. Наличие изолированной систолической гипертензии ассоциируется с возрастанием сердечно-сосудистой смертности в 2–5 раз, частоты инсультов в 2,5 раза, а общей смертности на 51 %. Изолированная систолическая гипертензия наиболее распространена у пожилых людей. Установлена тесная связь уровня САД с риском развития коронарных, мозговых и почечных осложнений. Риск осложнений определяется уровнем САД, позволяющим прогнозировать сердечно-сосудистый риск. По данным Фремингемского исследования, повышение пульсового давления более 60 мм рт.ст. является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности. Высокое пульсовое давление является

маркером возраста артерий и по определению является основной характеристикой изолированной систолической гипертензии. У пожилых больных отмечается высокая частота сочетания ИСГ и метаболических нарушений (сахарный диабет, подагра).

При изолированной систолической гипертензии отмечается гипокINETический тип гемодинамики с увеличением общего периферического сопротивления. С возрастом отмечается нарушение циркадного ритма АД. Более чем у 50% пациентов часто регистрируется ночная гипертензия или избыточное снижение АД в ночные часы. Часто наблюдается выраженный утренний подъем АД. Нарушения суточного ритма АД у пожилых пациентов указывает на высокий риск поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений.

По результатам суточного мониторинга АД для оценки риска с изолированной систолической гипертензией пациентов разделяют на три подгруппы: нестойкая АГ < 140 мм рт.ст., легкая стойкая АГ 140-159 мм рт.ст. и умеренная стойкая АГ > 160 мм рт.ст.

Лечение изолированной систолической гипертензии включает проведение комплексной терапии с использованием немедикаментозных и медикаментозных методов для предупреждения развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Задачей лечения является снижение САД до цифр < 140 мм рт.ст.

Немедикаментозное лечение предусматривает ограничение потребления соли. Патогенетическим обоснованием является тот факт, что значительному числу пациентов с изолированной систолической артериальной гипертензией в пожилом возрасте свойственна повышенная чувствительность к хлориду натрия (особенно это характерно для женщин в постменопаузе – высокая солевая чувствительность наблюдается в 30–50 % случаев). Простое ограничение соли во многих случаях позволяет существенно снизить АД у этой категории больных. Другие немедикаментозные методы: отказ от курения, гипохолестеринемическая диета и дозированное увеличение физической нагрузки, которая способствует снижению веса и благоприятно влияет на уровень САД.

При 1-й степени АГ с низким риском начинают проводить терапию немедикаментозными методами. Уменьшение употребления соли с 10 до 4,5 г/сут. позволяет снизить уровень САД на 4–6 мм рт.ст. Снижение избыточной массы тела на 10 кг приводит к уменьшению АД на 5–20 мм рт.ст. Рекомендуется ограничение приема

алкогольных напитков, повышение физической активности, отказ от курения, лечение хронических заболеваний, служащих причиной вторичной АГ, исключение воздействия профессиональных вредностей (вибрация, шум, ультразвук, ртуть, свинец) [2, 3].

Выбор применяемой группы лекарственных средств и препарата определяется конкретной клинической ситуацией, клинико-фармакологической характеристикой препарата, наличием сопутствующих заболеваний и осложнений при АГ. Исходя из доказанной эффективности препаратами выбора при АГ являются антагонисты кальция – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо ингибировать ток кальция через медленные кальциевые каналы. Эти препараты используются в кардиологии с конца 1970-х годов и к настоящему времени приобрели такую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения [4, 5]. Это обусловлено высокой клинической эффективностью антагонистов кальция (не только в терапии АГ, но и в лечении стенокардии, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и периферического атеросклероза), с другой стороны – относительно небольшим количеством противопоказаний к назначению и сравнительно малым числом вызываемых ими побочных осложнений.

Современные представления о фармакотерапии изолированной систолической артериальной гипертензии основываются на результатах ряда крупных исследований, прежде всего исследований STOP-Hypertension, SHEP, Syst-Eur., Syst-China и др. [4, 5, 6].

Основными антигипертензивными препаратами являются: диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II ( $AT_1$  - рецепторов) и  $\alpha_1$ -адреноблокаторы. Различные классы антигипертензивных препаратов примерно одинаково снижают АД, но отличаются побочными осложнениями.

Диуретики зарекомендовали себя как высокоэффективные гипотензивные препараты во многих исследованиях: ALLHAT [46], TOMHS [41], SHEP [45], LIVE [27], STOP [21], NESTOR [38] и др.

В нескольких десятках рандомизированных контролируемых исследованиях доказана способность длительной терапии диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ [32]

При изолированной систолической артериальной гипертензии диуретические препараты являются препаратами первой линии. В случаях, когда лечение мочегонными препаратами невозможно, рекомендуется использовать антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (их назначение пожилым больным обосновано при наличии ИБС и нарушениях сердечного ритма).

Терапию рекомендуется начинать с низких доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид) [33]. Положительное влияние, высокая эффективность доказаны при изолированной систолической артериальной гипертензии в отношении гидрохлортиазид и хлорталидона. Также доказана эффективность и возможность предотвращения сердечно-сосудистых осложнений (церебральных и коронарных) при лечении этими препаратами. Установлено, что гидрохлортиазид и хлорталидон могут с успехом применяться у пожилых больных и при наличии сахарного диабета. Эти препараты не только не уступают новым антигипертензивным средствам, но и имеют преимущества с точки зрения стоимости и эффективности [34].

Существовали и другие обстоятельства, тормозящие внедрение активной лечебной терапии у пациентов пожилого возраста с ИСГ. Это, прежде всего, было обусловлено опасениями, что медикаментозная терапия может привести к дальнейшему снижению ДАД и, как следствие, к снижению коронарного кровотока. Однако затем было доказано, что снижение АД даже ниже 80 мм рт.ст. не увеличивает частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений [35].

В настоящее время при лечении изолированной систолической артериальной гипертензии у пожилых больных, перенесших инфаркт миокарда,  $\beta$ -адреноблокаторы не рекомендуется применять в виде монотерапии в качестве препаратов первой линии. В качестве препаратов второй линии могут применяться ингибиторы АПФ, эффективность которых в отношении снижения САД у пожилых больных была показана в некоторых исследованиях (CARE). Ингибиторы АПФ могут быть добавлены к терапии диуретиками или антагонистами кальция. В последнее время привлекает внимание новый метод комбинированной низкодозовой терапии, примером которой является комбинация периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг) [36].

Экспертами ВОЗ и Международного общества по гипертензии разработаны целый ряд рекомендаций по лечению АГ [6]. Задача лечения больного с АГ заключается в максимально возмож-

ном снижении риска сердечно-сосудистых осложнений. Необходимо не только снизить повышенное АД, но и воздействовать на все обратимые факторы риска: курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), а также лечить сопутствующие заболевания.

Больным с АГ следует рекомендовать изменение образа жизни. Пациентам с ожирением показано снижение массы тела не менее чем на 5–10 кг. Такое изменение массы тела вызывает снижение АД и оказывает благоприятное влияние на другие факторы риска, такие как резистентность к инсулину, СД, гиперлипидемия и гипертрофия левого желудочка. Больным, которые злоупотребляют алкоголем, следует разъяснить, предупредить о высоком риске развития у них мозгового инсульта. Для снижения до минимума риска развития нежелательных явлений, эксперты ВОЗ рекомендуют использовать следующие комбинации антигипертензивных препаратов: диуретик и  $\beta$ -адреноблокатор; диуретик и ингибитор АПФ; антагонист кальция дигидропиридинового ряда и  $\beta$ -адреноблокатор; антагонист кальция и ингибитор АПФ;  $\beta$ -адреноблокатор и  $\alpha_1$ -адреноблокатор [37].

В нескольких десятках рандомизированных контролируемых исследованиях доказана способность длительной терапии диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ.

В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) хорошо себя зарекомендовала ступенчатая схема назначения антигипертензивных препаратов. Для начальной терапии использована пролонгированная форма антагониста кальция фелодипина в дозе 5 мг/сут. На второй и третьей ступени фелодипин – ретард повышали до 10 мг. На четвертой ступени удваивали дозы ингибитора АПФ или  $\beta$ -адреноблокатора, а на пятой – добавляли диуретик [38].

Учитывая, что у больных с АГ высокий общий риск сердечно-сосудистых осложнений связан не только с повышением АД, но и с другими факторами, для снижения риска недостаточно использовать лишь антигипертензивные препараты. В рандомизированном исследовании HOT показано, что у больных с АГ, получающих эффективную антигипертензивную терапию, добавление малых доз аспирина (75 мг/сут.) позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений – на 15 %, в том числе инфаркта миокарда (на 36 %). В ряде рандомизированных исследований установлена высокая эффективность гиполипидемических препаратов из группы статинов при проведении первичной и вторичной

профилактики ИБС у лиц с различными уровнями холестерина в крови [39]. Хорошо изучена эффективность и безопасность при длительном назначении следующих статинов: ловастатин, правастатин и симвастатин. Перспективным представляется применение аторвастатина и церивастатина, которые превосходят другие статины по выраженности гиполипидемического действия. В последние годы возрос интерес к применению диуретиков в лечении АГ. Патогенетическая обоснованность, существенная доказательная база и невысокая стоимость стали основными причинами высокой частоты назначения этой фармакологической группы лекарственных средств.

Результаты многоцентровых испытаний продемонстрировали, что торасемид существенно отличается от предшественников по ключевым клинико-фармакологическим характеристикам эффективности и безопасности. Одним из важных отличий торасемида является его антиальдостероновый эффект, который был доказан в ряде исследований [1, 17]. Современная волна интереса к применению антагонистов альдостерона началась в конце 1990-х г. у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в связи с улучшением прогноза таких больных (снижение смертности, частоты госпитализаций и выраженности симптоматики) в контролируемом клиническом исследовании RALES [15, 49].

Одним из значимых недостатков использования тиазидных и петлевых диуретиков считалась избыточная активация ренин-ангио-тензин-альдостероновой системы [18, 19]. Прием фуросемида вызывает повышенную экскрецию натрия и воды, которая затем сменяется задержкой натрия и воды в остальное время суток. В результате этого суточная экскреция натрия и воды может увеличиваться незначительно, если короткодействующие диуретики не назначаются в высоких дозах. Торасемид в отличие от других диуретиков обладает дополнительным положительным эффектом в виде блокады РААС [1, 14, 33, 40].

Для врачей общей практики, семейных врачей особенно интересен факт снижения диастолического АД до уровня ниже 90 мм рт.ст. у 70–80 % больных [12, 20] при использовании торасемида в этих дозах [48].

В клинике достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных установлено под действием торасемида, но не фуросемида, что объяснено с позиций механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады альдостероновых рецепторов торасемидом [3, 15].

Известно, что альдостерон потенцирует нежелательные последствия гиперактивации симпатической нервной системы, увеличивая захват катехоламинов кардиомиоцитами и одновременно угнетает функцию парасимпатической нервной системы [25, 26].

Для врача первичного звена важно знать, что у торасемиды отсутствует проаритмогенный эффект, свойственный индапамиду. Известно, что индапамид может удлинять интервал Q-T и предрасполагать развитие желудочковой тахикардии [29], что объясняется исследователями его способностью тормозить активность калиевых каналов в мембранах кардиомиоцитов. Функция мембранных калиевых каналов нарушается у больных сахарным диабетом и застойной сердечной недостаточностью [16].

Торасемид – в дозах 2,5-5 мг оказывает преимущественно антигипертензивное и антиальдостероновое действие со слабым натрийуретическим эффектом, что позволяет использовать торасемид для ежедневной постоянной терапии АГ [21, 47].

В многочисленных исследованиях доказано, что торасемид является первым представителем нового поколения петлевых диуретиков, которые по спектру фармакологических эффектов принципиально отличаются от петлевых диуретиков первого поколения. Антиальдостероновые эффекты, в основе которых лежит способность торасемиды блокировать альдостероновые рецепторы в почках и сердце и тормозить секрецию альдостерона надпочечниками, обеспечивают позитивные эффекты для лечения ХСН, отеков различного генеза [2, 22].

Торасемид не активизирует симпатическую нервную систему (не влияет на уровень адреналина и норадреналина) и не увеличивает ЧСС. Клинические данные свидетельствуют об уменьшении гипертрофии левого желудочка на фоне применения торасемиды [16, 23].

В последние годы в клинической практике произошло широкое внедрение низкодозовой диуретической терапии для обеспечения контроля за водным балансом больных с помощью оценки диуреза. Активный дневной и особенно вечерний питьевой режим гипертоников превышает функциональные возможности почек, которые поддерживают водный баланс за счет выделения мочи ночью. Последнее во многом объясняет повышение ночного уровня АД, необходимое для поддержания функциональной активности почек. Наличие никтурии и повышенного ночного АД является показанием к применению диуретической терапии в антигипертензивных целях [30].

Отдельного внимания заслуживает проблема утреннего повышения АД, чреватого увеличением риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других опасных сердечно-сосудистых осложнений [40]. Теоретически защита от подъема АД в утренние часы должна обеспечиваться однократным приемом антигипертензивных препаратов 24-часового действия. К ним относится большинство современных ингибиторов АПФ и АРА II – сартанов [20].

С появлением на практике двух фиксированных комбинаций – лизиноприла с амлодипином (Экватор) и гидрохлоротиазидом (Ко-Диротон) становится возможным их совместное применение с уменьшением вдвое дозирования за один утренний прием [7]. При таких вариантах лечения лекарственная комбинация увеличивается до трех препаратов в одной таблетке с суммарными дозами: лизиноприл – 10 мг, амлодипин – 2,5 мг, гидрохлортиазид – 6,25 мг. Трехкомпонентная схема лечения больных рекомендуется для применения в метеонестабильные осенние, зимние и весенние месяцы [11].

В летнее время и особенно во время жаркой погоды, контроль за водным обменом и потреблением жидкости осуществляется с помощью измерений массы тела. Прием диуретических препаратов в жару ограничивается, вплоть до полной отмены, последнее также касается дневного назначения амлодипина. При необходимости этот препарат назначается на ночь [20].

Применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов лизиноприла с гидрохлоротиазидом (Ко-Диротон) и с амлодипином (Экватор) повышает эффективность контроля АД и настроенность больных на лечение. При выборе терапии надо учитывать выраженность водного дисбаланса и индивидуальные механизмы повышения АД больного, в том числе связанные с нарушением суточного водного баланса организма [9, 31].

Важной задачей проводимого лечения АГ является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности, что предполагает не только коррекцию уровня АД, но и устранение факторов риска, а также уменьшение поражения органов-мишеней. Следует стремиться к стабилизации АД в диапазоне оптимальных или нормальных показателей (<140/90 мм рт.ст.). У пациентов молодого и среднего возраста, а также больных сахарным диабетом уровень АД не должен превышать 130/85 мм рт.ст. [8, 40].

Амлодипин блокирует поступление ионов кальция через клеточную мембрану в сердечную и гладкую мышцу. Механизм анти-

гипертензивного действия амлодипина объясняется прямым расслабляющим воздействием на гладкие мышцы сосудов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления. Это действие наиболее выражено у антагонистов кальция дигидропиридинового ряда (амлодипин, исрадипин, нитрендипин) [32].

В отличие от недигидропиридиновых антагонистов кальция – верапамила и дилтиазема – дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин) в незначительной степени оказывают влияние на сократимость миокарда и вообще не влияют на функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость. Нормодипин (амлодипин) приводит к плавному снижению АД без изменения ЧСС, является метаболически нейтральным, уменьшает эндотелиальную дисфункцию, обладает сбалансированным нормализующим влиянием на NO-систему, что дополнительно снижает риск кардиоваскулярных осложнений [41].

Фармакодинамические взаимодействия антагонистов кальция проявляются изменением выраженности антигипертензивного эффекта и усилением кардиодепрессивных эффектов (снижением сократимости миокарда, замедлением проведения по проводящим путям и т.д.). Благоприятное влияние на уровень АД отмечается при одновременном назначении амлодипина с  $\beta$ -адреноблокаторами. При совместном приеме антагонистов кальция и антигипертензивных препаратов предпочтение следует отдавать амлодипину (нормодипину) – препарату антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, в гипотензивном действии которых не участвуют напрямую эффекты простагландинов и при необходимости комбинации антагониста кальция с мочегонными препаратами для предотвращения задержки натрия и воды у «сольчувствительных» гипертоников. Амлодипин совместим с диуретиками, ингибиторами АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторами, нитратами и гипогликемическими препаратами [41].

Максимальный гипотензивный эффект при терапии 5 мг нормодипина наступает лишь на 6-й неделе применения препарата, что делает нецелесообразным раннее увеличение дозы при неполном контроле уровня АД [17]. Препарат оказывает дозозависимое действие на уровень АД и характеризуется линейной зависимостью «доза-концентрация» в плазме крови [22].

Выраженный антигипертензивный эффект амлодипина доказан в таких значимых исследованиях, как TOMHS, ALLHAT,

VALUE, PREVENT. Так, в исследовании TOMHS, в котором сравнивалась эффективность различных классов гипотензивных препаратов у больных с мягкой АГ, доказано, что при одинаковой эффективности с  $\beta$ -адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ и  $\alpha$ -адреноблокаторами [46] амлодипин обеспечивает в большей степени настроенность пациентов на лечение.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОАГ/ЕОК) (2007) антагонисты кальция особенно показаны при сочетании АГ с вазоспастической стенокардией, поражением периферических артерий, СД, бронхиальной астмой (БА) или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у больных пожилого возраста с АГ и при систолической АГ [42].

У пациентов с сочетанным течением АГ и ИБС стабильного течения (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный инфаркт миокарда) оправданным является назначение монотерапии  $\beta$ -адреноблокатором или комбинированной терапии, включающей  $\beta$ -адреноблокатор и дигидропиридиновый антагонист кальция. При противопоказаниях к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов и невозможности использования их в терапии БА, ХОБЛ, хронического пылевого бронхита, хронического токсического бронхита, атриовентрикулярной блокады II–III степени, тяжелых заболеваний периферических артерий первостепенное значение в лечении АГ у этих больных приобретают дигидропиридиновые антагонисты кальция, обладающие антиангинальным эффектом [43].

Доказано, что антагонисты кальция являются препаратами выбора для лечения пациентов с АГ и вазоспастической стенокардией (стенокардией Принцметала). Антагонисты кальция, блокируя кальциевые каналы тромбоцитов, уменьшают их агрегацию. Антиангинальный эффект амлодипина максимален у пациентов с выраженным спастическим компонентом коронарной обструкции [21]. Амлодипин эффективен при стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность ишемии [22–26].

В исследовании PREVENT доказана эффективность амлодипина при ИБС. Амлодипин назначался больным с ИБС в течение 3 лет и оценивалось его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий [44]. Следует считать оправданным использование препарата длительного действия амлодипина в клинической ситуации, подразумевающей сочетание АГ и ИБС (стабильной сте-

нокардии) с целью профилактики ангинальных приступов, при вазоспастической стенокардии и безболевого ишемии миокарда. Амлодипин может использоваться в виде монотерапии (обычно при противопоказаниях к применению  $\beta$ -адреноблокаторов) и в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами.

При наличии АГ у больных с ХСН, несомненно, препаратами выбора являются ингибиторы АПФ (при плохой переносимости лечения – антагонисты рецепторов ангиотензина II) в комбинации с диуретиками и  $\beta$ -адреноблокаторами. Если на фоне комбинированной терапии ингибитором АПФ, диуретиком и  $\beta$ -адреноблокатором не удается достичь целевых показателей АД, то в этой клинической ситуации в схему лечения следует добавить дигидропиридиновый антагонист кальция (амлодипин) [6].

В настоящее время имеется положительный клинический опыт применения амлодипина в терапии ХСН (исследование PRAISE) [34]. Кроме того, в метаанализе, проведенном Kloner R.A. et al. [35], показано, что у пациентов, получавших амлодипин, общая сердечно-сосудистая летальность, частота развития острого ИМ и прогрессирования ИБС были ниже аналогичных показателей для других антагонистов кальция.

Сочетание СД с АГ является достаточно неблагоприятной клинической ситуацией, так как наличие СД у больных АГ значительно увеличивает число сердечно-сосудистых осложнений и смертность. При лечении АГ у больных СД оптимальный антигипертензивный препарат должен не только обеспечивать достижение целевых показателей АД, но и обладать выраженными органопротективными свойствами и быть метаболически нейтральным [5]. Амлодипин, относясь к группе дигидропиридиновых антагонистов кальция, является препаратом выбора для лечения пациентов с АГ и СД, так как он обладает высокой антигипертензивной активностью и оказывает выраженное нефропротективное (уменьшает микроальбуминурию, замедляет прогрессирование диабетической нефропатии) и благоприятное метаболическое действие, в то время как другие антигипертензивные препараты (диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, прежде всего неселективные) ухудшают липидный профиль, усиливают инсулинорезистентность, тем самым усугубляя имеющиеся при СД метаболические расстройства.

Доказано, что дигидропиридиновые антагонисты кальция не оказывают отрицательного действия на липидный, пуриновый и

углеводный обмен, что особенно важно при лечении больных АГ, многие из которых имеют подобные нарушения. Так, результаты исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) убедительно показали, что комбинация амлодипин + иАПФ оказалась гораздо эффективнее, чем комбинация  $\beta$ -адреноблокатор + диуретик как по влиянию на жесткие и суррогатные конечные точки, так и на метаболические параметры у больных с АГ и высоким риском ССО [11, 37].

В исследовании INVEST у больных АГ в сочетании с ИБС на фоне лечения антагонистом кальция верапамилом в комбинации с ингибитором АПФ был достоверно ниже риск развития СД по сравнению с больными, получавшими лечение атенололом в комбинации с диуретиком [39]. Амлодипин уменьшает экскрецию альбуминов с мочой у больных СД 2-го типа.

Общепризнано, что АГ является фактором, способствующим прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН), независимо от ее генеза. Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Необходимо добиваться жесткого контроля целевых показателей АД (АД <130/80 мм рт.ст.) и уменьшения протеинурии. Для снижения протеинурии препаратами выбора являются ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II. Для достижения целевого уровня АД при поражениях почек, как правило, необходима комбинированная терапия с добавлением петлевого диуретика (при нарушении азотовыделительной функции почек), а также антагониста кальция. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о положительном влиянии амлодипина на почечную гемодинамику: происходит увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижается сопротивление сосудов почек [41].

В исследовании AASK у пациентов с АГ, осложненной ХПН, показано нефропротективное действие амлодипина [42]. Данный препарат эффективно снижает АД у пациентов с АГ и заболеваниями почек, потенцирует антигипертензивное действие ингибиторов АПФ, увеличивает почечный плазматок, натрийурез и диурез [43].

Частой является клиническая ситуация сочетания АГ с бронхообструктивным заболеванием (БА, ХОБЛ, хроническим пылевым бронхитом, хроническим токсическим бронхитом и т.д.). В этой клинической ситуации, несомненно, предпочтительны антагонисты кальция. Пациентам с бронхообструктивными заболеваниями противопоказаны  $\beta$ -адреноблокаторы из-за их способнос-

ти вызывать бронхоконстрикцию, бронхоспазм. Ингибиторы АПФ могут вызывать усиление кашля у этих пациентов (сам по себе кашель – один из самых распространенных побочных эффектов при применении ингибиторов АПФ), что ухудшает переносимость антигипертензивной терапии и может привести к отказу от лечения, несоблюдению врачебных рекомендаций. Амлодипин у пациентов с синдромом бронхиальной обструкции не только эффективно снижает уровень АД, но и вызывает дилатацию сосудов малого круга кровообращения, уменьшая выраженность легочной гипертензии. Амлодипин обладает умеренным бронходилатирующим действием (за счет прямого влияния на гладкие мышцы бронхов), что приводит к нормализации дыхания у этих больных [14].

У пациентов с АГ старше 60 лет антигипертензивная терапия предотвращает развитие и прогрессирование деменции, ограничивающей их возможность самообслуживания и увеличивающей расходы на лечение и затраты по уходу за пожилым пациентом [45].

Наиболее частой формой АГ в пожилом возрасте является изолированная систолическая АГ. Доказана высокая эффективность дигидропиридиновых антагонистов кальция при лечении данной формы АГ у пациентов пожилого возраста, уменьшение гипертрофии и улучшение диастолической функции ЛЖ [46]. Важно и то, что гипотензивный эффект не сопровождался снижением кровотока в органах-мишенях (сердце, мозг, почки) у пожилых пациентов, леченных амлодипином. При анализе данных суточного мониторинга АД у этих больных был показан мягкий гипотензивный эффект амлодипина, достаточный по длительности, перекрывающий возможные перепады АД в ранние утренние часы. Амлодипин позволяет упростить лечение пожилых пациентов, сводя к минимуму число применяемых препаратов и кратность их приема [25].

Важно оценить ответ организма на действие лекарственных средств, потому, что неэффективность лечения может зависеть как от неправильно избранного препарата, так и от ошибки в его дозировании.

Только знание фармакодинамики различных групп препаратов и особенностей патогенеза артериальной гипертензии у данного больного позволяет рационально сделать выбор препаратов и оптимизировать проведение эффективной и безопасной фармакотерапии.

#### Литература

1. Аверин Е.Е. Влияние торасемиды на гипертрофию миокарда левого желудочка / Е.Е. Аверин // *Сердечная недостаточность*. – 2012. – Т. 13, № 3 (71). – С. 158–163.

2. Верткин А.Л. Лечение артериальной гипертензии: комбинация лекарственных средств и комбинированные препараты / А.Л. Верткин, А.В. Тополянский // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – № 18. – С. 708–710.

3. Преображенский Д.В. Торасемид – эффективный петлевой диуретик для длительной терапии артериальной гипертензии / Д.В. Преображенский, Н.И. Некрасова, Е.Н. Хосева // *Кардиология*. – 2011. – Т. 51, № 4. – С. 67–73.

4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – Київ, 2008. – 86 с.

5. Савенков М.П. Комбинированное мониторирование диуреза и артериального давления у больных с артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью / М.П. Савенков, А.В. Кириченко, С.Н. Иванов // *Российский кардиологический журнал*. – 2009. – № 6. – С. 19–24.

6. Савенков М.П. Выбор диуретической терапии при лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности / М.П. Савенков, А.В. Кириченко, С.Н. Иванов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2009. – № 8 (1). – С. 55–57.

7. Савенков М.П. Выбор фиксированной комбинации лизиноприла и гидрохлортиазида при лечении артериальной гипертонии / М.П. Савенков, С.Н. Иванов, Л.Н. Соломонова // *Русский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 19, № 4. – С. 196–199.

8. Савенков М.П. Пути повышения эффективности лечения больных артериальной гипертонией / М.П. Савенков // *Consilium Med.* – 2005. – Т. 7, № 5. – С. 360–363.

9. Савенков М.П. Комбинация лизиноприла с амлодипином в лечении артериальной гипертонии: претензии на лидерство / М.П. Савенков, С.Н. Иванов, М.Н. Палкин // *Consilium Med.* – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 76–79.

10. Свіщенко Є.П. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах / Є.П. Свіщенко, А.Є. Багрій, Л.М. Єна [та ін.]. – Київ, 2012. – 129 с.

11. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю.М. Сіренко. – Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010. – 384 с.

12. Хвисяк О.М. Обсяги профілактичної, діагностичної та лікувальної роботи лікаря загальної практики – сімейного лікаря: навчальний посібник / За заг. ред. О.М. Хвисяка, Б.А. Рогожина, А.Ф. Коропа. – Харків: Прапор, 2005. – 416 с.

13. Чазова И.Е. Резистентная артериальная гипертензия / И.Е. Чазова, В.В. Фомин // *Тер. архив*. – 2008. – № 6. – С. 80–85.

14. Шугушев Х.Х. Влияние фуросемида и торасемиды на вариабельность сердечного ритма и желудочковые аритмии у больных с хронической сердеч-



ной недостаточностью, осложнившей течение ишемической болезни сердца: сравнительное нерандомизированное исследование / X.X. Шугушев, А.А. Гаева // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2010. – Т. 6 (4). – С. 513–517.

15. Albert N.M. Use of aldosterone antagonists in heart failure / N.M. Albert, C.W. Yancy, L. Liang [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302 (15). – P. 1658–1665.

16. Barbanoj M.J. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers / M.J. Barbanoj, M.R. Ballester, R.M. Antonijoan [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23 (1). – P. 115–125.

17. Barbanoj M.J. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged release versus the conventional formulation / M.J. Barbanoj, M.R. Ballester, R.M. Antonijoan [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2009. – Vol. 36 (5–6). – P. 469–477.

18. Cody R.J. The sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular disease / R.J. Cody // *Amer. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80 (9B). – P. 9J–14J.

19. Chapman N. Effect of spironolactone on blood pressure in patients with resistant hypertension / N. Chapman, J. Dobson, S. Wilson [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 49. – P. 839–845.

20. Coca A. Effect of torasemide in monotherapy or associated to other antihypertensive drugs on pulse pressure in essential hypertension / A. Coca // *Amer. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 113A–114A.

21. Dahlof B. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP – Hypertension) / B. Dahlof, L.H. Lindholm, L. Hansson [et al.] // *Lancet*. – 1991. – Vol. 338. – P. 1281–1285.

22. Fortuno A. Torasemide Inhibits Angiotensin II-Induced Vasoconstriction and Intracellular Calcium Increase in the Aorta of Spontaneously Hypertensive Rats / A. Fortuno // *Hypertens.* – 1999. – Vol. 34. – P. 138–143.

23. Fortuno A. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin 1 actions in the aorta of hypertensive rats / A. Fortuno // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol. 16, Suppl 1. – P. 18–21.

24. Francis G.S. The relationship of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system in congestive heart failure / G.S. Francis // *Amer. Heart J.* – 1989. – Vol. 118. – P. 642–648.

25. Gropper S. Single-dose, randomized, cross-over, bioavailability pilot clinical trial of torasemide immediate release compared to a new prolonged release formulation of torasemide / S. Gropper, C. Albet // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – Vol. 99, Suppl. 1. – P. 48.

26. Guidelines Committee- 2003. European society of hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.

27. Gosse P. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study / P. Gosse, D.J. Sheridan, F. Zannad [et al.] // *J. Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – P. 1465–1475.

28. Goodfriend T.L. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro / T.L. Goodfriend, D.L. Ball, W. Oelkers [et al.] // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 63. – PL45–PL50.

29. Handler J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension / J. Handler // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2007. – Vol. 9 (10). – P. 802–806.

30. Hansson L. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin on cardiovascular morbidity and mortality in high-risk patients: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial / L. Hansson, A. Janchetti, S. G. Carruthers [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1755–1763.

31. Hansson L. Randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in Swedist Triage of old Patients with hypertension -2 Study / L. Hansson, L.H. Lindholm, T. Ekdorf [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 1751–1756.

32. Harada K. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide / K. Harada, H. Izawa, T. Nishizawa [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 53 (6). – P. 468–473.

33. Jéquier E. Water as an essential nutrient: the physiological basis of hydration / E. Jéquier, F. Constant // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 64 (2). – P. 115–123.

34. Kasama S. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure / S. Kasama // *Heart*. – 2006. – Vol. 92. – P. 1434–1440.

35. Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure / B. Lopez, R. Querejeta, A. Gonzalez [et al.] // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43(11). – P. 2028–2035.

36. Lopez B. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / B. Lopez, A. Gonzalez, J. Beaumont // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50 (9). – P. 859–867.

37. Lopez B. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide / B. Lopez, A. Gonzalez, N. Hermida [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Suppl. 111. – P. 19–23.

38. Marre M. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study / M. Marre, J.G. Puig, F. Kokot [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1613–1622.

39. Macfadyen R.J. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients / R.J. Macfadyen, C.S. Barr, A.D. Struthers // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 30–34.

40. Myller K. *Toraseamide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life* / K. Myller, G. Gamba, F. Jaquet, B. Hess // *Eur. J. Heart Fail.* – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 793–801.

41. Neaton J.D. *Treatment of mild hypertension study* / J.D. Neaton, R.H. Grimm, R.J. Prineas [et al.] // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – P. 713–724.

42. Pitt B. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized aldactone evaluation study investigators* / B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 709–717.

43. Sasaki T. *Effects of torasemide in left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure* / T. Sasaki // *Circ. J.* – 2003. – Vol. 67 (5). – P. 384–390.

44. Steessen J.A. *For the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. Calcium channel blockade and cardio vascular prognosis in the European trial on isolated systolic hypertension* / J.A. Steessen, R.H. Fagard [et al.] // *Hypertension.* – 1998. – Vol. – 32. – P. 410–416.

45. SHEP cooperative research group. *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension* // *JAMA.* – 1991. – Vol. 265. – P. 3255–3264.

46. *The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in high – risk hypertensive patients randomized to angiotensin – converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic* // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.

47. Uchida T. *Anti-aldosteronergic effect of torasemide* / T. Uchida, K. Yamanaga, M. Nishikawa [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 205. – P. 145–150.

48. Veeraveedu P.T. *Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure* / P.T. Veeraveedu, K. Watanabe [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 143–148.

49. Wang W. *Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog* / W.Wang // *Hypertens.* – 1994. – Vol. 24. – P. 571–575.

#### Резюме

**Григор'єва Л.В.** *Методи раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії на підставі доказової медицини в практиці сімейного лікаря.*

У огляді літератури проведено узагальнення і аналіз підходів до раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії, визначені перспективні шляхи підвищення економічності і ефективності лікування. За наслідками рандомізованих контрольованих досліджень доведена ефективність антигіпертензивної фармакотерапії при одночасному використанні комбінацій препаратів різних класів. Тривала терапія діуретиками і β-адреноблокаторами може запобігати серцево-судинним ускладненням у хворих з АГ. Якщо неможливо досягти цільового рівня артеріального тиску, необхідно вирішити питання про

додавання в схему лікування препаратів інших фармакологічних груп для успішного проведення ефективного лікування.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, фармакотерапія, комбінації препаратів, рівень артеріального тиску, сімейна медицина.

#### Резюме

**Григор'єва Л.В.** *Методи раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії на основі доказової медицини в практиці сімейного лікаря.*

В огляді літератури проведено обобщение и анализ подходов к рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии, определены перспективные пути повышения экономичности и эффективности лечения. По результатам рандомизированных контролируемых исследований доказана эффективность антигипертензивной фармакотерапии при одновременном использовании комбинаций препаратов разных классов. Длительная терапия диуретиками и β-адреноблокаторами может предотвращать сердечно-сосудистые осложнения у больных с АГ. Если невозможно достичь целевого уровня артериального давления, необходимо решить вопрос о добавлении в схему лечения препаратов других фармакологических групп для успешного проведения эффективного лечения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, фармакотерапия, комбинации препаратов, уровень артериального давления, семейная медицина.

#### Summary

**Grigorieva L.V.** *Methods of rational pharmacotherapy of hypertension based on evidentiary medicine in practice of family doctor.*

In the review of references was performed the generalization and analysis of approaches of rational pharmacotherapy of hypertension, identified perspective ways to improve the efficiency and effectiveness of treatment. During the results of randomized control researches the efficiency of antihypertensive therapy has been proved while using combinations of drugs of different classes. The long-term therapy with diuretics and β-adrenergic blockers may prevent cardiovascular events in patients with hypertension. If the achievement of the target blood pressure is impossible the adding to the treatment scheme the drugs from other pharmacological groups can provide effective and successful treatment.

**Key words:** hypertension, pharmacotherapy, combination of drugs, level of blood presser, family medicine.

*Рецензент: д.фарм.н., проф. Б.А. Самура*