

*Абдуллаев Авазбек Субхоналиевич*

*Ординатор отделения экстренной терапии №1*

**ФЕРГАНСКОГО ФИЛИАЛА РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО  
ЦЕНТРА ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

*Сайдахмедов Иброхим Ортикхужаевич*

*заведующий отделения экстренной терапии №1*

**ФЕРГАНСКОГО ФИЛИАЛА РЕСПУБЛИКАНСКОГО НАУЧНОГО  
ЦЕНТРА ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

## **СТЕНОКАРДИЯ: ПОЛУЧЕНИЕ МАКСИМАЛЬНОЙ ОТДАЧИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (ЧАСТЬ 1)**

**Аннотация:** К недавно возникшей стенокардии следует относиться серьезно - это нестабильная фаза заболевания с риском внезапной смерти или инфаркта миокарда. После стабилизации состояния у 50 % пациентов симптомы не проявляются в течение 5 и более лет. Клинические исследования показали, что (1) до 60 % пациентов с недавним инфарктом миокарда имели в анамнезе нестабильную стенокардию в течение от 1 дня до 4 недель; и (2) 60% смертей происходят в течение 2 часов после появления острых симптомов. Таким образом, профилактика коронарного склероза и контроль над ним являются основным фактором комплексного лечения, включающего популяционный скрининг на наличие основных факторов коронарного риска, таких как повышенный уровень липидов в сыворотке крови, артериальная гипертензия и курение. Общее лечение включает диетические ограничения, регулярные физические упражнения и обучение релаксации. Необходимо контролировать факторы риска. Метаболические

изменения, вызванные недостаточным поступлением кислорода по отношению к потребности миокарда в кислороде, по-видимому, являются определяющими факторами возникновения стенокардии. Глицерилтринитрат по-прежнему остается самым ценным антиангинальным препаратом, и важно полностью проинструктировать пациента по его применению. Вазодилататоры "длительного действия" не убедительны в своем влиянии на стенокардию, но сублингвальный сорбид нитрат эффективен, особенно когда пациенты не переносят глицерилтринитрат.  $\beta$ -препараты, блокирующие адренорецепторы, доказали свою эффективность в снижении частоты и тяжести стенокардии. Другие ангинозные синдромы - стенокардия крещендо, ночная стенокардия и стенокардия металла Принца - требуют изменений в стандартных мерах лечения. У пациентов с персистирующей калечащей стенокардией коронарное шунтирование доказало свою эффективность и безопасность в купировании стенокардии, но влияние на продолжительность жизни пока неясно. Уровень смертности при хирургическом вмешательстве низок, наиболее подходящими случаями являются заболевания двух и трех сосудов, и функция левого желудочка не должна быть чрезмерно нарушена. В тяжелых неконтролируемых случаях, когда операция противопоказана, пергексиллин может оказаться полезным, но он все еще подлежит дальнейшим клиническим испытаниям.

**Ключевые слова:** Стенокардия, глицерилтринитрат, уровень калия в сыворотке крови, потребность миокарда в кислороде, недостаточность левого желудочка.

**Abstract:** Recent onset of angina pectoris must be treated seriously - it is an unstable phase of the disease, with risk of sudden death or myocardial infarction. Once stabilised 50 % will remain symptom free over 5 years or more. Clinical

studies have shown that (1) up to 60 % of patients with recent myocardial infarction have had a history of unstable angina for 1 day to 4 weeks; and (2) 60 % of deaths occur within 2 hours of the onset of acute symptoms. Therefore, the prevention and control of coronary sclerosis is a major factor in total management, involving population screening for major coronary risk factors i.e. elevated serum lipids, hypertension and smoking. General treatment involves dietary restrictions, regular exercise and training in relaxation. Contributing factors should be controlled. Metabolic changes due to inadequate oxygen supply in relation to the myocardial oxygen demand appear to be the determining factors in the occurrence of angina pectoris. Glyceryl trinitrate is still the most valuable antianginal drug and it is important to instruct a patient fully in its use. 'Long acting' vasodilators are not convincing in their effect on angina, but sublingual sorbide nitrate is effective, particularly when patients cannot tolerate glyceryl trinitrate.  $\beta$ -Adrenoreceptor blocking drugs have proved effective in reducing the frequency and severity of angina pectoris. Other anginal syndromes - crescendo angina, nocturnal angina and Prinz metal angina - need variations in standard treatment measures. In those patients with persistent crippling angina, coronary by-pass surgery has proved effective and safe in relieving angina, but the effect on longevity is not yet clear. The mortality rate of surgery is low, the most suitable cases being two and three vessel disease and left ventricular function must not be unduly impaired. In severe uncontrolled cases, when operation is contraindicated, perhexiline may prove useful, but is still subject to further clinical trials.

**Keywords:** Angina pectoris, glyceryl trinitrate, serum potassium, myocardial oxygen demand, left ventricular failure.

Стенокардия, инфаркт миокарда и внезапная смерть являются распространенными клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, обусловленной коронарным склерозом, и в большинстве случаев их следует рассматривать как свидетельство продвинутой стадии заболевания. Эта статья будет ограничена стенокардией из-за основной причины - коронарного склероза. В небольшом проценте случаев стенокардия вызвана другими состояниями. Обструкция коронарных артерий может быть вызвана артериитом, артериальной эмболией или спазмом коронарных артерий. При сифилитическом или других типах аортита обструкция может быть устьевой. Коронарный кровоток может быть снижен из-за аортального стеноза, тяжелой недостаточности аорты, митрального стеноза или легочной гипертензии. Работа сердца может быть усилена из-за гипертонии, тиреотоксикоза или эмоциональных расстройств. Способность крови переносить кислород может быть снижена при анемии, респираторных заболеваниях или при карбоксигемоглобинемии из-за курения. Начало стенокардии указывает на то, что в коронарной артерии произошли некоторые изменения с сужением просвета: будет естественная тенденция к установлению коллатерального кровообращения, если градиент через заблокированную область заметен. Фактором, способствующим появлению симптомов, может быть снижение эффективности работы миокарда из-за сопутствующей инфекции (например, гриппа) или снижения "физической подготовки". Диагноз стенокардии может быть поставлен из-за нетипичных симптомов - необычных локализаций боли, одышки, а не боли, тесной связи симптомов с приемом пищи или эмоционального расстройства. Состояние пациента обычно проявляется через несколько дней или недель после появления симптомов. Исследование показывает, что даже на этой стадии у 25 % пациентов могут быть электрокардиографические признаки значительного инфаркта миокарда, и это подтверждается ангиографическими и сцинтиграфическими исследованиями. Еще от 10 до 1,5 % пациентов могут прогрессировать до инфаркта миокарда в первые недели лечения. Также признано, что 60 % смертей от ишемической болезни сердца происходят в течение 2 часов после

появления острых симптомов, и только четверть из них доходит до больницы. Клинические исследования показали, что от 50 до 60 % пациентов с недавним инфарктом миокарда имели симптомы недавней стенокардии или изменение характера установившейся стенокардии в течение периода от 1 дня до 4 недель (нестабильная стенокардия). Другие синдромы - стенокардия крещендо, ночная стенокардия и вариант стенокардии Принцметала - распознаются и могут иметь большую тенденцию к прогрессированию до инфаркта миокарда или внезапной смерти. Факторы, влияющие на различные формы стенокардии, приведены в таблице I. Ежегодный уровень смертности пациентов со стенокардией напряжения, недавно начавшейся без осложнений, составляет порядка 4 %, но может быть значительно выше в течение первого года. Прогноз при стенокардии зависит в основном от тяжести артериального заболевания и степени нарушения функции левого желудочка, приводящего к сердечной недостаточности. Ангиографическая оценка тяжести поражения коронарных артерий при стабильной стенокардии считается более точным прогностическим ориентиром, чем клиническая оценка, основанная на тяжести стенокардии.

Объединенные данные показали, что среднегодовой уровень смертности у пациентов со стенокардией составляет 2,2 % от исходной группы с поражением одного сосуда (сомнительно, что это точно для заболевания левого переднего нисходящего сосуда), при поражении двух сосудов - 6,8 % и при поражении трех сосудов - 11,4 %. Ежегодная смертность при обструкции левой коронарной артерии составляет 25 %. Никакое обсуждение стенокардии не было бы полным без рассмотрения профилактики коронарного склероза (атеросклероза) и борьбы с ним.

Таблица I. Факторы, влияющие на различные формы стенокардии

- 1 Степень заболевания и сужения сосудов.
2. Развитие коллатерального кровообращения.
3. Степень спазма коронарных артерий.

4 Способность миокарда выдерживать гипоксические воздействия - аритмии, левожелудочковую недостаточность.

5 Вегетативные реакции и эмоциональные реакции пациентов. 6 Возможно, склонность к агрегации тромбоцитов.

Атеросклероз является основной причиной смертности и заболеваемости в промышленно развитых регионах мира. Его клиническое проявление (ишемическая болезнь сердца) распространено, особенно у мужчин, в течение пятого и последующих десятилетий. Профилактика включает популяционный скрининг на наличие основных факторов коронарного риска - повышенное содержание липидов в сыворотке крови, гипертонию и курение. Другими способствующими факторами являются ожирение, снижение физической активности, сахарный диабет, подагра и семейный анамнез. Лишь небольшой процент обследованных нуждается в лечении - основным требованием является инструктаж по питанию и меры по физической подготовке.

Многие пациенты сейчас обращаются за консультацией по профилактике коронарного склероза и сердечных приступов. Необходимы инструкции по программа физической подготовки, ограничение рациона до изокалорийного уровня с уменьшением содержания животных жиров и рафинированных углеводов. Уровень артериального давления следует проверять ежегодно, а у лиц, относящихся к группе особого риска, следует регулярно проверять электрокардиограмму и уровень липидов в сыворотке крови. Следует подчеркнуть опасность курения, особенно среди молодежи.

#### 1. Патофизиология

Метаболические изменения, связанные с неадекватным снабжением миокарда кислородом по отношению к потребности, по-видимому, являются определяющим фактором возникновения стенокардии (рис. I). Снабжение миокарда кислородом может быть значительно увеличено только за счет увеличения коронарного кровотока: это достигается за счет расширения

коронарных артерий и увеличения сердечного выброса. Поскольку основные артерии лежат на поверхности сердца и имеют очень слабый внутримиокардиальный ход, кровоток во время систолы существенно не нарушается, но систолическая компрессия существенно влияет на кровоток в сосудах, снабжающих субэндокардиальную область, и этот кровоток в основном осуществляется в диастолу.

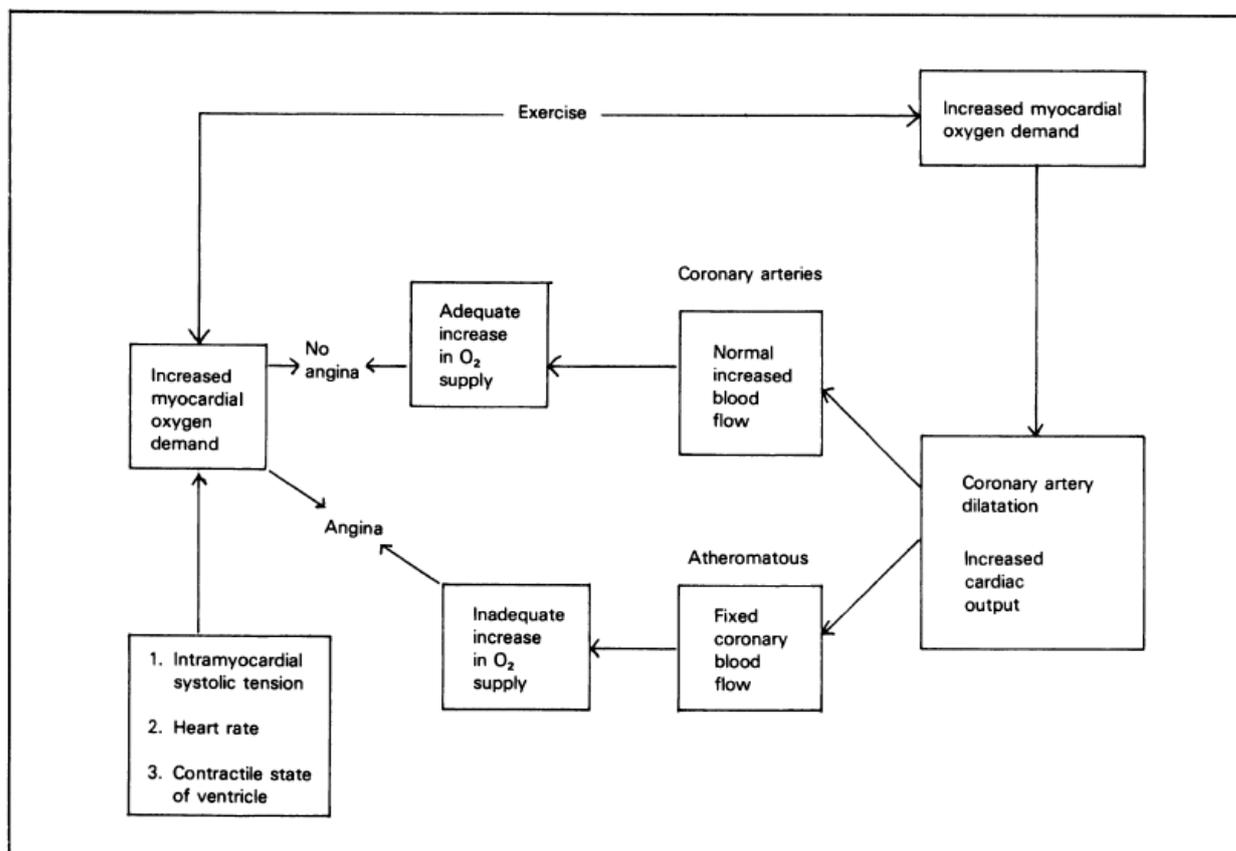


Рис. 1. Схематическое представление патофизиологических факторов, участвующих в развитии стенокардии.

Очевидно, что этот поток может быть уменьшен, если конечное диастолическое давление в левом желудочке повышено, как при левожелудочковой недостаточности. Основными факторами, определяющими потребность миокарда в кислороде, являются внутримиокардиальное систолическое напряжение (на которое влияют систолическое давление и размер желудочка), частота сердечных сокращений и сократительное состояние · желудочка. Эффективность работы миокарда левого желудочка

также является определяющим фактором возникновения стенокардии напряжения.

Коронарный склероз поражает, в частности, крупные, экстрамиокардиальные артерии. Компенсаторная дилатация при тяжелом стенозе возникает в мелких коронарных артериолах с последующей потерей дилатационного резерва. Как только происходит максимальное расширение, коронарный кровоток не может увеличиваться дальше в ответ на большую потребность и тогда зависит от уровня диастолического давления в аорте. Развитие коллатеральных артерий способствует резервированию коронарного кровотока, но количество коллатералей, которые будут развиваться, непредсказуемо и сильно различается у разных субъектов. Дальнейшее снижение поступления кислорода произойдет, если у пациента есть анемия, дыхательная недостаточность или карбоксигемоглобинемия из-за курения.

## 2. Клинический спектр стенокардии

Существует ряд терминов, используемых для описания различных клинических синдромов стенокардии, и это может привести к путанице. Симптомкомплекс, как правило, носит эпизодический характер.

1) Нестабильная стенокардия: Нестабильная стенокардия (рис. 2) должна применяться в периоды изменения симптомокомплекса и относится к:

а) Стенокардия, недавно возникшая либо при усилии, либо в состоянии покоя.

б) Увеличение частоты и тяжести стенокардии, включая вариантную стенокардию, у пациента с ранее стабильной стенокардией, появление стенокардии в покое или ночной стенокардии, новые очаги иррадиации боли или связь с новыми симптомами, такими как тошнота или учащенное сердцебиение. Прогноз в этой группе хуже, чем в группе с недавним началом стенокардии напряжения.

2) Стабильная стенокардия: Пациенты со стабильной, но выраженной стенокардией после начальной фазы и с предсказуемыми провоцирующими факторами.

3) Нарастающая стенокардия: пациенты с возрастающей частотой и тяжестью приступов в покое и при физической нагрузке - предынфарктное состояние.

4) Ночная стенокардия: Боль может возникать как при стенокардии напряжения, так и без нее - обычно из-за левожелудочковой недостаточности.

5) Вариант стенокардии Принцметала: из-за спазма коронарной артерии. Типичная ЭКГ во время приступа боли.

### 3. Общее лечение стенокардии с недавним началом

Наиболее распространенной проблемой является пациент с недавно начавшейся стенокардией напряжения, которая может проявиться в течение от 24 часов до 6 недель после начала заболевания, что часто носит скрытый характер. Иногда первый эпизод может сопровождаться сильным усилием или серьезным эмоциональным расстройством. Цели лечения изложены в таблице II. У этого пациента нарушено коронарное кровообращение, и он подвержен риску инфаркта миокарда или внезапной смерти. Следовательно, на данном этапе, хотя заболевание кажется доброкачественным, ему необходим период от 2 до 3 недель отсутствия на работе, и в течение первой недели он должен отдыхать и расслабляться, а затем выполнять постепенную программу физических упражнений. Ему следует избегать действий, вызывающих боль, и принимать умеренные седативные препараты с помощью диазепама или эквивалентного бензодиазепаина. Барбитураты, такие как амилобарбитон, могут вызывать у некоторых пациентов фазу возбуждения и тревожные сны.

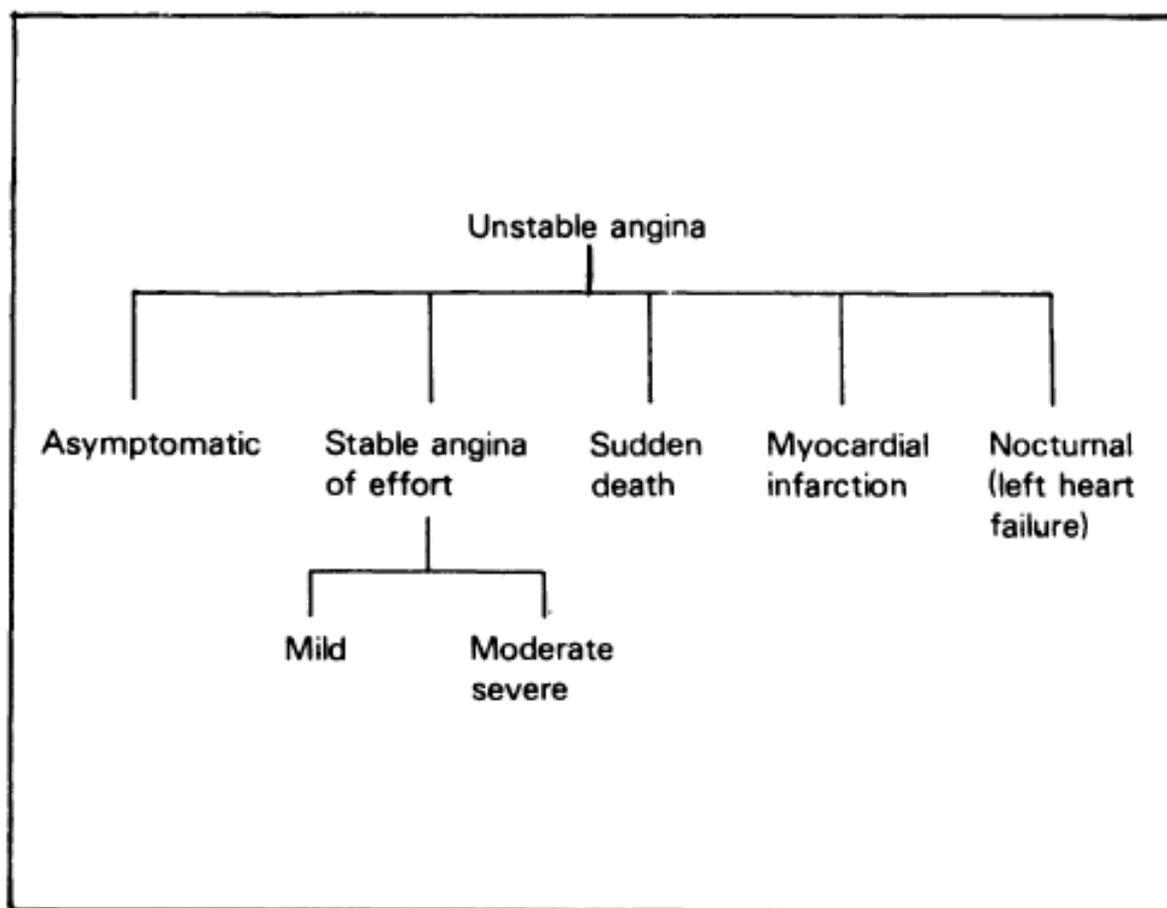


Рис. 2. Симптомокомплекс нестабильной стенокардии.

#### Таблица II. Цели лечения при стенокардии

- 1 Профилактика и контроль основного коронарного склероза.
- 2 Купирование приступов стенокардии.
- 3 Меры по снижению частоты и тяжести приступов стенокардии.
4. Сохранение функции левого желудочка и профилактика инфаркта миокарда.
- 5 Профилактика внезапной смерти и серьезных аритмий.

#### 3.1 Диета

Диета должна быть изокалорийной, чтобы избежать ожирения или контролировать его. Снижение веса приводит к снижению уровня липидов в сыворотке крови, а также снижает работу сердца. Калорийность рациона должна быть снижена до 30 % или менее, особенно в отношении потребления насыщенных жирных кислот. Следует сократить количество переработанных

углеводов и увеличить содержание клетчатки в рационе за счет овощей и отрубей. Рацион должен содержать достаточное количество витаминов. Зародыши пшеницы являются полезным источником натуральных витаминов группы В, включая витамин В6. Курение должно быть по возможности запрещено, а потребление алкоголя сведено к минимуму до 1 или 2 порций в день. Алкоголь является угнетающим миокард средством и не должен назначаться без необходимости.

### 3.2 Программа упражнений

После первых 1-2 недель отдыха следует ввести постепенную программу физических упражнений. Пациенту следует выполнять некоторые физические упражнения в течение 20-30 минут каждый день - до тех пор, пока не пройдет стенокардия. Ходьба - идеальная форма физических упражнений в первые недели, позволяющая избегать неблагоприятных погодных условий. Следует назначить программу разнообразных упражнений - плавание, велотренажер, гольф, легкий теннис, 5ВХ и другие программы аэробных упражнений. Следует использовать общие упражнения для спины, шеи и плеч, а пациенту следует ежедневно выполнять дыхательные упражнения. Разумно избегать соревновательной деятельности, например, соревнований по боулингу, в течение 6-12 месяцев. Следует избегать чрезмерных физических нагрузок, особенно с учетом тенденции к снижению функции в последующие несколько дней. Нет никаких сомнений в том, что регулярные физические упражнения улучшают физическую работоспособность пациентов со стенокардией и, безусловно, улучшают их самочувствие.

### 3.3 Факторы риска

Следует контролировать такие сопутствующие факторы, как метеористая диспепсия, язвенная боль, дыхательная недостаточность, анемия. Следует избегать гипогликемии при лечении пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Подагру следует контролировать и

соответствующим образом лечить умеренные симптомы тревоги или депрессии. Шейный и спинной спондилоартрит также могут усиливать боль при стенокардии. Артериальную гипертензию, если она умеренно тяжелая, следует лечить - предпочтительно первоначально препаратами, блокирующими  $\alpha$ -адренорецепторы ( $\beta$ -адреноблокаторы). При применении диуретиков необходимо поддерживать адекватный уровень калия в сыворотке крови. В этой нестабильной фазе следует соблюдать легкий или умеренный уровень артериального давления; важно избегать постуральной гипотензии. Пациенты должны быть обучены методам релаксации, чтобы помочь контролировать артериальную гипертензию и снять общее напряжение.

### 3.4 Склонность к тромботическим явлениям

На этом этапе может быть использована антикоагулянтная терапия в попытке уменьшить склонность к тромбообразованию при соблюдении обычных мер предосторожности. Начальное лечение должно заключаться в подкожном введении гепарина (если это практически возможно) с последующим приемом варфарина с контролем дозы по оценке протромбинового времени. При отсутствии побочных эффектов лечение следует продолжать до окончания зимы, поскольку максимальная частота развития инфаркта миокарда приходится на холодную погоду. Нет четких доказательств эффективности антикоагулянтной терапии в профилактике инфаркта миокарда. Однако, если эпизоды стенокардии становятся все более частыми и тяжелыми, пациента следует госпитализировать для проведения мониторирующих исследований, внутривенного введения гепарина и адекватного приема калия для предотвращения или контроля желудочковой аритмии. Могут быть показаны лигнокаин или прокаинамид. До сих пор не было доказано, что применение препаратов, которые могут предотвращать агрегацию тромбоцитов, таких как салицилаты и дипиридамол, еще не доказали свою эффективность в качестве долгосрочных профилактических средств.

### 3.5 Сердечные Аритмии

Необходимо распознавать нарушения сердечного ритма и контролировать их; они могут быть причиной эпизодов боли в покое. Следует оценить уровень калия в сыворотке крови и поддерживать его на уровне 4,2-4,5 ммоль /литр. Этого можно достичь с помощью диетических мер, но часто лучше давать пероральные добавки калия в дозировке до 40 ммоль/сут. При применении дигоксина, тиазидных диуретиков или фуросемида необходимо назначать пероральные добавки калия. Если трудно поддерживать адекватный уровень калия в сыворотке крови, следует добавить калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон или амилорид, но при этом следует периодически проверять функцию почек и уровень калия в сыворотке крови.

#### 3.5.1 Предсердные Аритмии

Предсердные аритмии контролируются введением дигоксина в низких дозах (примерно 25 мг или менее в день), если только аритмия не вызвана сердечной недостаточностью. Дальнейший контроль может быть достигнут с помощью хинидина или  $\beta$ -адреноблокаторов. Если эти препараты неэффективны, дизопирамид в дозировке 100 мг 3-4 раза в день часто эффективен при пароксизмальной предсердной тахикардии или мерцательной аритмии. Однако, по-видимому, он не столь эффективен при трепетании предсердий, которое при необходимости следует купировать с помощью низкоуровневого шока постоянного тока. Было показано, что верапамил эффективен в контроле наджелудочковой тахикардии или для контроля быстрой реакции желудочков при фибрилляции предсердий. Доза 10 мг вводится путем медленного внутривенного введения, максимальный эффект наступает через 3-12 минут, а полный эффект достигается через 30 минут. Основное действие препарата направлено на AV-узел. Рефрактерный период удлиняется с заметным снижением скорости проведения в Av узле. Сомнительно, следует ли применять препарат при дисфункции синусового узла. Следует избегать снижения артериального давления у пожилых

пациентов или у пациентов со значительной недостаточностью левого желудочка. Этим пациентам не следует применять препарат регулярно.

### 3.5.2 Синдром синусового узла

Синдром больного синусового узла может быть облегчен небольшими дозами атропина, но при этом может потребоваться установка кардиостимулятора. Синусовую брадикардию с частотой менее 60% следует лечить атропином или аналогичными антихолинергическими препаратами, особенно если возникают желудочковые аритмии, связанные с брадикардией. При полной блокаде сердца следует контролировать левожелудочковую недостаточность. Если реакция неадекватна, большинству пациентов нарушениями ритма будет необходим кардиостимулятор.

### 3.5.3 Желудочковые аритмии

Могут возникать желудочковые аритмии, такие как желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия (медленная или учащенная) или фибрилляция желудочков. При необходимости следует применять лигнокаин, прокаинамид или хинидинсульфат. Дизопирамид также эффективен при желудочковых аритмиях. Верапамил используется в определенных центрах по поводу желудочковых аритмий; есть некоторые доказательства того, что он может быть эффективен при желудочковой аритмии из-за токсичности дигоксина, но упомянутые выше препараты гораздо эффективнее при обычном применении при желудочковой аритмии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арабидзе Г.Г., Фагард Р., Петров В.В., Стассен Я. Изолированная систолическая артериальная гипертония у пожилых // Тер. арх.1996. № 11. С. 77–82.

2. Болезни сердца и сосудов // Руководство для врачей в 4-х томах, под ред. Е.И. Чазова. М., 1992. Т. 3. Гипертоническая болезнь.
3. Фолков Б., Нил Э., Кровообращение. Пер. с англ. М.: Медицина, 1976. 464 с.
4. Шулутко Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертензия. СПб.: Мир, 1992. 304 с.
5. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987. 192 с.
6. Chalmers J. Journal of Hypertension, 1999, 17:151–85.
7. Collins R. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Lancet, 1990, 335:827–838.
8. Леонова М.В. Новые и перспективные лекарственные препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // РМЖ «Медицинское обозрение». 2013. № 17. С. 886.
9. Малай Л.Н., Мирошниченко А.Н., Шарыкин Б.В., Конуровский В.В. К 110 – летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. № 4. С. 85–92.
10. Мареев В.Ю. Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии // РМЖ. 2000. № 15. С. 602.
11. Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Ч. 1 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8 (1). С. 88–94.
12. Burnet. J. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. Hypertens, 1999, no. 17, pp. 38–43.
13. Клинические рекомендации по гипертонической болезни. Американская коллегия кардиологов (АСС), Американская ассоциация по проблемам сердца (АНА). 2017.

14. Рекомендации по ведению артериальной гипертонии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертонии (ESH/ESC). 2018.

## REFERENCES

1. Arabidze G.G., Fagard R., Petrov V.V., Stassen YA. Isolated systolic arterial hypertension in the elderly. *Ter. arkh.*, 1996, no. 11, pp. 77–82 (In Russian).
2. *Bolezni serdtsa i sosudov T. 3. Gipertonicheskaya bolezni'* [Diseases of the heart and blood vessels. Vol. 3. Hypertensive heart disease]. Moscow, 1992.
3. Folkov B., Nil E., *Krovoobrashcheniye* [Circulation]. Moscow, Meditsina Publ., 1976. 464 p.
4. Shulutko B.I., Perov YU.L. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial hypertension]. St. Petersburg, Mir Publ., 1992. 304 p.
5. Postnov YU.V., Orlov S.N. *Pervichnaya gipertenziya kak patologiya kletochnykh membrane* [Primary hypertension as pathology of cell membranes]. Moscow, Meditsina Publ., 1987. 192 p.
6. Chalmers J. *Journal of Hypertension*, 1999, 17:151–85.
7. Collins R. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet*, 1990, 335:827–838.
8. Leonova M.V. New and promising drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone system. *Meditsinskoye obozreniye*, 2013, no. 17, pp. 886 (In Russian).
9. Malay L.N., Miroshnichenko A.N., Sharykin B.V., Konurovskiy V.V. By the 110th anniversary of the discovery of Renin. The battle of titans: ACE inhibitors and sartans. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2009, no. 4, pp. 85–92 (In Russian).
10. Mareyev V.YU. A quarter century of the era of ACE inhibitors in cardiology. *RMZH*, 2000, no. 15, p. 602 (In Russian).

11. Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Modern targets of antihypertensive therapy. Clinical research data. Part 1. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2012, vol. 8 (1), pp. 88–94 (In Russian).
12. Burnet. J. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *Hypertens*, 1999, no. 17, pp. 38–43.
13. *Klinicheskiye rekomendatsii po gipertonicheskoy bolezni. Amerikanskaya kollegiya kardiologov (ACC), Amerikanskaya assotsiatsiya po problemam serdtsa (AHA)* [Clinical recommendations for hypertension. American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA)]. 2017.
14. *Rekomendatsii po vedeniyu arterial'noy gipertonii Yevropeyskogo obshchestva kardiologov i Yevropeyskogo obshchestva po arterial'noy gipertonii (ESH/ESC)* [Recommendations for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Arterial Hypertension (ESH / ESC)]. 2018.