

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

М. Е. Стаценко, А. М. Стрельцова

**Волгоградский государственный медицинский университет, Россия,
кафедра внутренних болезней**

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы по всему миру. В то же время, в последние десятилетия отмечается значительный рост различных заболеваний печени, в том числе среди больных с АГ. В результате, возрастает доля пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, фиброзом и циррозом печени, что приводит к изменению метаболизма лекарственных препаратов. Поэтому проведение исследований среди пациентов с АГ и сопутствующей патологией печени представляет большой интерес. Кроме того, ряд антигипертензивных препаратов может благоприятно влиять на функцию или структуру печени.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики, блокаторы кальциевых каналов.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы по всему миру. По данным Российского кардиологического общества, ее распространенность среди взрослого населения составляет 30–45% [3]. АГ признана независимым и ведущим фактором риска развития других сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний [18].

В то же время в последние десятилетия отмечается значительный рост различных заболеваний печени, в том числе среди больных с АГ [29].

В соответствии с данными Федеральной службы государственной статистики на 2019 г., отмечено снижение числа случаев вирусного гепатита В, вероятно на фоне активной вакцинопрофилактики, и рост числа больных с вирусным гепатитом С [9]. Вирусный гепатит приводит к развитию хронического воспаления в печени, которое способствует нарушению нормальной работы гепатоцитов и развитию печеночно-клеточной недостаточности, что сказывается на метаболизме лекарственных средств [29].

Исследуя общие факторы риска для АГ и болезней печени, нельзя не затронуть тему алкоголя. По данным ВОЗ, большая часть населения, до 90 % периодически употребляет алкоголь, а у 40–45 % регулярно присутствуют гепатотоксичные дозы алкоголя. Проведенные исследования подтвердили связь между упо-

треблением алкоголя и повышением АД [38]. Показано, что контроль потребления алкоголя является важным фактором профилактики АГ [21]. Действие этанола на АД реализуется через увеличение продукции ренина и альдостерона, повышение уровня ангиотензина II в ЦНС, активацию симпато-адреналовой системы и повышение уровня катехоламинов и кортизола. Потребление алкоголя инициирует воспалительный каскад, посредством образования фактора некроза опухоли- α , и приводит к развитию алкогольной болезни печени, которая является одной из главных причин цирроза печени [23].

Наблюдаемая по всему миру эпидемия ожирения не могла не привести к росту числа больных с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью, тем самым способствуя распространению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [27]. Проведенные в России масштабные исследования «DIREG 1» (2007) и «DIREG 2» (2014) продемонстрировали рост числа больных с НАЖБП с 27 до 37,3 %, что говорит о том, что НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени [17]. Ряд исследований доказывает наличие общих звеньев патогенеза АГ и НАЖБП независимо от других звеньев метаболического синдрома, таких как ожирение и сахарный диабет [30]. Инсулинорезистентность и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) рассматриваются как

потенциальные патофизиологические механизмы совместного возникновения АГ и НАЖБП [33]. В литературе представлены работы, демонстрирующие высокие риски возникновения эссенциальной АГ при наличии НАЖБП, и наоборот [20]. При этом ни в одних клинических рекомендациях не отражен алгоритм лечения фенотипа больного АГ и НАЖБП [18].

В результате увеличения числа больных с заболеваниями печени, возрастает доля пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, фиброзом и циррозом печени, что приводит к изменению метаболизма лекарственных препаратов. Снижение функциональных возможностей гепатоцитов влияет на фармакокинетику и фармакодинамику антигипертензивных препаратов. Возникают сложности с выбором эффективной и безопасной терапии для коморбидных больных. В данном обзоре мы рассмотрим особенности лечения АГ у больных с различными заболеваниями печени.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)

Препараты, относящиеся к данным группам, обращают особый интерес, так как оказывают воздействие на звенья патогенеза не только АГ, но и некоторых заболеваний печени. В недавнем перекрестном исследовании оценивалось влияние ингибиторов РААС на 290 пациентов с АГ и НАЖБП, подтвержденной биопсией. Было доказано, что у пациентов, лечение которых проводилось ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором

рецептора ангиотензина II, диагностирован менее выраженный фиброз печени по сравнению с группой контроля [36]. Исследование, проведенное в Швеции, на основании реестра, с включением 70 546 пациентов с впервые выявленными заболеваниями печени, продемонстрировало снижение смертности, обусловленной заболеванием печени, среди больных с алкогольной болезнью печени [40] G. B. Goh, M. R. Pagadala, et al. (2014) пришли к выводу, что пациенты с АГ и НАЖБП, получившие блокаторы РААС, имели менее выраженный фиброз печени, что свидетельствует о положительном эффекте блокаторов РААС при НАЖБП [37].

Механизм действия ИАПФ связан с подавлением основного пути синтеза ангиотензина II. Представители данной группы делятся на активные препараты (каптоприл и лизиноприл) и пролекарства (остальные ИАПФ), которые превращаются в активные метаболиты в печени. При АГ в сочетании с НАЖБП имеют место метаболические нарушения, что приводит к увеличению объема жировой ткани и требует учета липофильности ИАПФ, поскольку более высокий уровень липофильности определяет более значительную способность оказывать влияние на активность АПФ не только в циркуляции, но и непосредственно в тканях. К высоко липофильным препаратам относятся активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренно липофильным – метаболиты эналаприла, мозкисприла и каптоприла; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям (табл. 1) [1].

Таблица 1

Липофильность, гидрофильность и пути элиминации ИАПФ и БРА

Препарат	Липофильность/гидрофильность		Путь элиминации	
	липофильное	гидрофильное	почки	печень
Каптоприл	+			+
Квинаприл	+		+	
Эналаприл	+		+	
Периндоприл	+		+	
Фозиноприл	+		+	+
Мозкисприл	+		+	+
Рамиприл	+		+	+
Лизиноприл		+	+	
Либензаприл		+	+	
Лозартан		+	+	+
Валсартан	+		+	
Телмисартан	+		+	

В настоящее время существуют две точки зрения на выбор оптимального ИАПФ в зависимости от липо- и гидрофильности у пациентов с АГ и заболеваниями печени.

Сторонники одной точки зрения отдают предпочтение гидрофильному лизиноприлу, который также является активным препаратом и не проходит метаболизм в печени, а значит является предпочтительным при сопутствующих заболеваниях печени, в том числе НАЖБП. Эффективность лизиноприла изучена в клинических исследованиях с участием пациентов с АГ, с хронической сердечной недостаточностью и острым инфарктом миокарда [11].

Представленные результаты исследования показывают, что у пациентов с АГ и хроническими заболеваниями печени лизиноприл оказывает хороший антигипертензивный эффект и снижает суммарный сердечно-сосудистый риск. Также доказано некоторое протективное действие в отношении печени [12].

В другом исследовании О. М. Драпкиной с соавт. было показано, что на фоне применения лизиноприла у больных с хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии не происходило ухудшения функций печени [10]. Л. Б. Лазебник с соавт. (2012) изучали антигипертензивную эффективность лизиноприла в сравнении с эналаприлом, его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 пациентов с циррозом печени в стадии компенсации [6]. Было доказано, что изменились фармакокинетические параметры эналаприла, и это потребовало увеличение разовой дозы препарата. При этом лечение лизиноприлом не сопровождалось ухудшением функции печени и не требовало коррекции дозировки.

Наконец, работа, посвященная использованию лизиноприла в комплексной терапии хронических заболеваний печени, продемонстрировала улучшение печеночного артериального кровотока вследствие повышения эластических свойств стенки сосудов и восстановления функции эндотелия [7]. О. М. Mikheeva, V. N. Drozdov, et al. (2011), на основании данных 360 пациентов, пришли к выводу, что лизиноприл показал лучший гипотензивный эффект, чем эналаприл, у пациентов с АГ и циррозом печени [13]. На фоне цирроза печени у больных

с АГ происходило изменение фармакокинетических параметров эналаприла в разовой дозе 10 мг, что привело к снижению антигипертензивных свойств в сравнении с пациентами без заболеваний печени [15].

Сторонники другой точки зрения говорят о том, что жировую ткань можно рассматривать как эндокринноактивную ткань, в которой секреция адипокинов тесно связана с активностью РАСС. Поэтому именно действие ИАПФ на уровне самого адипоцита способно положительно влиять на продукцию адипокинов и течение метаболического синдрома. Среди ИАПФ с высокой липофильностью наиболее изученными при лечении артериальной гипертензии являются периндоприл и рамиприл [1]. В нескольких исследованиях было доказано, что периндоприл позволяет добиться лучшего контроля АД, уменьшение инсулинорезистентности и обладает более выраженной кардио- и ангиопротекцией по сравнению с эналаприлом и лозартаном у больных с АГ и метаболическим синдромом [41]. Рамиприл также продемонстрировал высокую эффективность, ангио- и нефропротективные свойства у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [26].

Механизм действия блокаторов рецепторов ангиотензина II связан с блокировкой непосредственно рецепторов к ангиотензину II, что позволяет добиться в некоторых случаях лучшего терапевтического эффекта по сравнению с ИАПФ. E. F. Georgescu, R. Ionescu, et al. (2009) провели рандомизированное исследование, включавшее 54 пациента с АГ и НАЖБП.

Пациентов разделили на две группы, первая получала терапию валсартаном, вторая – телмисартаном [22]. После 20 месяцев наблюдения, оба препарата привели к стойкому контролю артериального давления и снижению инсулинорезистентности и степени фиброза печени, оцениваемые при гистологическом исследовании. При этом телмисартан показал более высокую эффективность. Кроме того, в исследовании T. Hirata, K. Tomita et al. (2013) телмисартан продемонстрировал лучшие показатели контроля АД и функций печени в сравнении с лозартаном у пациентов с АГ, НАЖБП и СД 2-го типа [25].

Блокаторы кальциевых каналов

Механизм действия данной группы препаратов заключается в блокировке кальциевых каналов в клеточной мембране. Они оказывают влияние на ЧСС (уменьшают или увеличивают), снижают сократимость миокарда и проводимость в AV-узле, способствуют увеличению периферической вазодилатации. Представители данной группы интенсивно метаболизируются в печени. При наличии хронического заболевания печени их биодоступность существенно снижается из-за эффекта первого прохождения. В исследовании Yuwang Liu, Michael-Friedrich Boettcher, et al. (2017) изучались фармакокинетические особенности и безопасность нифедипина и кандесартана среди 32 взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести. Ученые пришли к выводу, что у данной категории больных отмечено существенное возрастание концентрации данных веществ, что говорит о необходимости тщательного мониторинга и коррекции дозы в случае их применения [35]. При этом S. A. Najeed, S. Saghier, et al. (2011), по результатам проведенного обзора по лечению артериальной гипертензии после проведения трансплантации печени, установили, что блокаторы кальциевых каналов могут являться основой лечения из-за их выраженного сосудорасширяющего действия. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов предпочтительнее, чем фенилалкиламины из-за их наименьшего взаимодействия с ферментной системой цитохрома P450 и, следовательно, минимального риска потенциального нарушения уровней иммунодепрессантов, которые входят в стандарт терапии у больных после трансплантации [31].

В литературе описаны случаи токсического действия блокаторов кальциевого канала на печень или увеличение степени выраженности уже существующей печеночной недостаточности. Dimas Yusuf, Joanna Christy, et al. (2018) описали случай острого гепатита, развившегося на фоне приема нифедипина у 78-летней женщины при отсутствии какой-либо другой причины поражения печени [19]. В другом описанном клиническом случае внутривенное использование никардипина также привело к развитию острого гепатита у пациента с отсутствием заболевания печени в анамнезе [32].

Диуретики тиазидные и тиазидоподобные

В настоящее время данную группу препаратов считают препаратами выбора для длительной комбинированной терапии АГ. Механизм действия заключается в ингибировании обратной абсорбции ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона, увеличении выделения с мочой ионов натрия, хлора, кальция и магния. Также у некоторых представителей отмечается ингибирование вазоконстрикторного действия тромбоксана А2 и увеличение высвобождения простаглицина в сосудистой стенке. Кроме того, при их применении происходит снижение чувствительности сосудистой стенки к норадреналину и ангиотензину II, и угнетается ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудистой стенки и, таким образом, уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов. Кроме того, у некоторых диуретиков имеется ряд дополнительных свойств. Так, тораемид, помимо хороших антигипертензивных свойств, обладает антильдостероновым действием, его антифибротические свойства позволяют благоприятно воздействовать на состояние миокарда, сосудов и почек [4]. Использование фиксированных комбинаций с диуретиком в настоящее время широко распространено. Так, в исследовании О. М. Драпкиной и О. Н. Корнеевой (2013) проводилась сравнительная оценка эффективности лизиноприла в качестве монотерапии и его фиксированной комбинации с гидрохлортиазидом или амлодипином, с одной стороны, и периндоприла и его фиксированной комбинацией с индапамидом или амлодипином – с другой, при лечении АГ у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и НАЖБП [8]. В результате установлено, что комбинация лизиноприла/гидрохлортиазида и лизиноприла/амлодипина при лечении больных с МС и НАЖБП в сочетании с АГ приводит к более выраженному антигипертензивному эффекту по сравнению с таковым при терапии препаратами на основе периндоприла, уменьшению гипертрофии левого желудочка и размеров предсердий, улучшению показателей диастолической функции левого желудочка и инсулинового обмена, что сказывалось на течении НАЖБП. В другом исследовании изучалась эффективность и безопасность комбинаций

индапамид/спираприл и индапамид/эналаприл у пожилых пациентов с АГ, страдающих хроническим вирусным гепатитом и алкогольным гепатитом. Ученые пришли к выводу, что данные комбинации не приводят к ухудшению функций печени у коморбидных больных [2]. Согласно данным российского многоцентрового исследования МИНОТАВР, которое включало в себя 619 пациентов с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией, индапамид ретард проявил себя как препарат, эффективно снижающий АД. При этом он оказывал положительное влияние на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена, обладал доказанным кардио-, ангио- и нефропротективным действием [35]. Таким образом, учитывая полученные данные среди пациентов с метаболическим синдромом, можно предположить, что у больных с НАЖБП и АГ также будут отмечены положительные эффекты применения индапамида в составе комплексной терапии.

Антагонисты

минералокортикоидных рецепторов

Антигипертензивный эффект антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) связан с тем, что они, конкурентно по отношению к альдостерону, связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона, оказывают противоположное – диуретическое и натрийуретическое действие, сохраняя при этом ионы калия в организме [1]. Отмечена роль спиронолактона в снижении АД у больных с резистентной АГ. Так, в исследовании PATHWAY-2 (2015) пациенты, исходно получавшие антагонист РААС, блокатор кальциевых каналов и диуретик, после рандомизации в течение четырех 12-недельных циклов последовательно принимали четвертый антигипертензивный препарат – спиронолактон (25–50 мг), доксазозин (4–8 мг), бисопролол (5–10 мг) и плацебо. Результаты данного исследования показали, что максимальная степень снижения САД была получена при лечении спиронолактоном – на 12,8 мм рт. ст. при домашнем измерении и на 20 мм рт. ст. при измерении в клинике. По сравнению с плацебо добавление спиронолактона к лечению 3 вышеперечисленными препаратами привело к дополнительному снижению САД при домашнем

измерении на 8,7 мм рт. ст., а при сравнении с результатами, которые были достигнуты на фоне доксазозина и бисопролола, – на 4,26 мм рт. ст. К моменту окончания исследования целевых значений АД удалось достичь почти у 60 % пациентов, принимавших спиронолактон, в то время как при лечении доксазозинном – у 42 % пациентов, бисопрололом – у 44 % пациентов [39]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании ASPIRANT-EXT (2014) показано, что через 8 недель от начала лечения спиронолактоном в низких дозах у пациентов с резистентной АГ достоверно снижались САД и ДАД и значительно улучшались возможности контроля АГ [24]. Наряду с высокой эффективностью при системных артериальных гипертензиях, спиронолактон широко используется как средство лечения «локальной» гипертензии, обусловленной вторичным гиперальдостеронизмом, у больных с циррозом печени [14].

Бета-адреноблокаторы

Фармакокинетика β-блокаторов зависит от растворимости в жирах и воде. Липофильные β-блокаторы (карведилол, метопролол, пропранолол, небиволол) быстро и хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. При этом на 80–100 % подвергаются метаболизму в печени, поэтому у больных с хроническими заболеваниями печени дозы липофильных β-блокаторов должны быть снижены. Гидрофильные β-блокаторы (атенолол, надолол, соталол) всасываются в ЖКТ не полностью и только в незначительной степени (до 20 %) подвергаются биотрансформации в печени (табл. 2).

Бисопролол и пиндолол относятся к липо- и водорастворимым β-блокаторам и до 40–50 % подвергаются биотрансформации в печени. Так, в исследовании, проведенном Л. Б. Лазебником, О. М. Михеевой и др. (2011), было включено 360 пациентов с АГ и НАЖБП или циррозом печени и 120 пациентов с АГ без сопутствующего заболевания печени [6]. В результате у больных АГ, как с сохраненной, так и с нарушенной функцией печени, фармакокинетические и фармакодинамические параметры атенолола в разовой дозе 50 мг эквивалентны. У больных АГ с ЦП отмечено изменение фармакокинетических параметров липофильного метопролола

в разовой дозе 50 мг, что клинически проявляется развитием брадикардии у 30 % больных против 13,3 % в контрольной группе. Кроме того, липофильные β -блокаторы могут уменьшать печеночный кровоток, что может использоваться для лечения портальной гипертензии у больных с циррозом печени.

Так, в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, многоцентровом исследовании PREDESCI (2019) было подтверждено, что β -блокаторы могут быть успешно использованы для предотвращения декомпенсации цирроза печени у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией [42].

Таблица 2

Липофильность, гидрофильность и пути элиминации β -адреноблокаторов (β -АБ)

Препараты	Липофильность/гидрофильность		Путь элиминации	
	липофильность	гидрофильность	почки	печень
Пропранолол	+++			+
Метопролол	++			+
Атенолол		+	+	
Бизопролол	+		+	+
Бетаксолол		+	+	
Небиволол		+		+
Карведилол	+			+

В другом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности пропранолола и карведилола в снижении степени портальной гипертензии. Были получены недостаточные доказательства большей эффективности карведилола перед пропранололом [28]. Наконец, недавно проведенный метаанализ показал, что лечение пропранололом у пациентов с алкогольной болезнью печени было связано с более низкой частотой гепатоцеллюлярной карциномой у данной категории больных [35].

Заключение

Наличие сопутствующей патологии печени может оказывать воздействие на эффективность и безопасность антигипертензивных препаратов. Хроническое заболевание печени способствует изменению фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, тем самым приводя к непредсказуемым клиническим эффектам. Поэтому проведение исследований среди пациентов с АГ и сопутствующей патологией печени

представляют большой интерес. Кроме того, ряд антигипертензивных препаратов может благоприятно влиять на функцию или структуру печени. Так, в нескольких исследованиях продемонстрировано, что ИАПФ и БРА способны положительно влиять на выраженность фиброза печени и безопасны у больных с АБП и НАЖБП, а β -блокаторы способствуют снижению степени портальной гипертензии и входят в рекомендации по лечению больных с циррозом печени.

Для большинства пациентов с АГ и заболеванием печени характерно наличие высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска, таким образом появляется необходимость в комбинированной антигипертензивной терапии, в составе которой всегда должны быть ИАПФ или БРА + Д или АК, а в ряде случаев тройная комбинированная терапия, включающая β -АБ.

Для преодоления рефрактерности к антигипертензивной терапии показаны антагонисты альдостерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии / С. В. Недогода, Т. А. Чаляби, А. С. Саласюк [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский Совет. – 2013. – № (9). – С. 56 – 64.
2. Алферов, П. К. Ассоциированная патология печени в контексте длительной лекарственной коррекции артериальной гипертензии / П. К. Алферов, А. Ю. Третьяков. – Текст : непосредственный // Клиническая геронтология. – 2007. – № 12. – С. 63 – 66.

3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г. П. Арутюнов, Е. И. Баранова, О. Л. Барбараш [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 149 – 218.
4. **Барышникова, Г. А.** Особенности применения торасемида при артериальной гипертензии / Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская. – Текст : непосредственный // Системные гипертензии. – 2017. – № 14 (4). – С. 27 – 31. doi: 10.26442/2075-082X_14.4.27-31
5. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп / Л. Б. Лазебник, И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко [и др.]. – Текст : непосредственный. – 2004. – № 3 (5). – С. 17 – 23.
6. Влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп / Л. Б. Лазебник, И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко [и др.]. – Текст : непосредственный. – 2012. – № 10 (166).
7. **Джуманова, Р. Г.** Применение лизиноприла в комплексной терапии хронических заболеваний печени / Р. Г. Джуманова, М. Н. Джумабаев, Р. Р. Калиев. – Текст : электронный // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. – № 7. – С. 116 – 118. – URL : <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.201>
8. **Драпкина, О. М.** Диротон в лечении артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени (исследование «Дирижер») / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева. – Текст : непосредственный // Российские медицинские вести. – 2013. – № 18 (3). – С. 41 – 49.
9. Здравоохранение в России 2019. – Текст : непосредственный // Статистический сборник. – Москва, 2019. – С. 24 – 26.
10. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени / О. М. Драпкина, М. В. Маевская, О. Н. Корнеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 3 (5). – С. 18 – 22.
11. **Кутишенко, Н. П.** Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины / Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич. – Текст : непосредственный // Марцевич Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 3 (5). – С. 79 – 83.
12. **Мамедов, М. Н.** Выбор антигипертензивной терапии у больных с артериальной гипертензией и хроническими заболеваниями печени / М. Н. Мамедов, О. М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – № 4 (4). – С. 65 – 68.
13. **Михеева, О. М.** Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническими заболеваниями печени / О. М. Михеева, В. Н. Дроздов, И. А. Комиссаренко. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2011. – № 83 (12). – С. 49 – 55
14. **Подзолков, В. И.** Антагонисты альдостерона. Современные представления о механизмах действия и эффектах спиронолактона / В. И. Подзолков, Н. А. Драгомирецкая. – Текст : непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2017. – № 13 (2). – С. 263 – 269. doi: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-263-269>
15. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности антигипертензивных препаратов при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с заболеваниями органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, О. М. Михеева, В. Н. Дроздов, И. А. Комиссаренко. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2011. – № 17 (2). – С. 169 – 174.
16. **Чазова, И. Е.** Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНО-ТАВР: промежуточный анализ результатов / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (2). – С. 81 – 88.
17. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в северо-западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) / Л. К. Пальгова, А. Ю. Барановский, Т. И. Ушакова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2017. – № 12 (2). – С. 118 – 135.
18. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams G. Mancia W. Spiering [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J Hypertens. – 2018. – Vol. 36 (10). – P. 1953 – 2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
19. A case report of nifedipine-induced hepatitis with jaundice / D. Yusuf, J. Christy, D. Owen [et al.]. – Text (visual) : unmediated // BMC Research Notes, 2018. – Vol. 11 (1). – P. 228. doi:10.1186/s13104-018-3322-9

20. A prospective study of fatty liver index and incident hypertension. The KoGES-ARIRANG study. / J. H. Huh, S. V. Ahn, S. B. Koh [et al.]. – Text (visual) : unmediated // PLoS One, 2015. – Vol. 10 (11). – e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560.
21. Alcohol and Hypertension – New Insights and Lingering Controversies / I. B. Puddey, T. A. Mori, A. E. Barden, L. J. Beilin. – Text (visual) : unmediated // Current Hypertension Reports. – 2019. – Vol. 21 (10). – P. 79. doi: 10.1007/s11906-019-0984-1
22. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis / E. F. Georgescu, R. Ionescu, M. Niculescu [et al.]. – Text (visual) : unmediated // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (8). – P. 942 – 954. doi: 10.3748/wjg.15.942.
23. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease / M. Thursz, A. Gual, C. Lackner [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69 (1). – P. 154 – 181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
24. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT) / J. Václavík, R. Sedlák, J. Jarkovský [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Medicine (Baltimore). – 2014. Vol. 93. – № 27. – P. 162.
25. Effect of Telmisartan or Losartan for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Fatty Liver Protection Trial by Telmisartan or Losartan Study (FANTASY) / T. Hirata, K. Tomita, T. Kawai [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Int J Endocrinol. – 2013. – P. 587140. doi: 10.1155/2013/587140.
26. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy (2000). – Text (visual) : unmediated // The Lancet. 2000. – Vol. 355 (9200). – P. 253 – 259. doi:10.1016/s0140-6736(99)12323-7
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. – Text (visual) : unmediated // J Hepatol. – 2016. – Vol. 64 (6). – P. 1388 – 1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
28. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis / N. Aguilar-Olivos, M. Motola-Kuba, R. Candia [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Ann Hepatol. – 2014. – Vol. 13 (4). – C. 420 – 428.
29. **Hepatitis, B.** The World Health Organization / B. Hepatitis. – Electronic text. – URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (Accessed on August 23, 2020).
30. **Latea, L.** Primary non-alcoholic fatty liver disease in hypertensive patients / L. Latea, S. Negrea, S. Bolboaca. – Text (visual) : unmediated // Australas Med J. – 2013. – Vol. 6 (6). – P. 325 – 330. doi: 10.4066/AMJ.2013.1648.
31. Management of hypertension in liver transplant patients / S. A. Najeed, S. Saghir, B. Hein [et al.]. – Text (visual) : unmediated // International Journal of Cardiology. – 2011. – Vol. 152 (1). – P. 4 – 6. doi:10.1016/j.ijcard.2010.12.021
32. Nicardipine-Induced Acute Hepatitis in an Intensive Care Unit Patient / M. Chaudhry, A. Maqsood, S. Diab-Agha [et al.]. – Text (visual) : unmediated // American Journal of Therapeutics, 2009. – Vol. 16 (1). – P. 71 – 73. doi:10.1097/mjt.0b013e31817fde68
33. Non-alcoholic fatty liver disease and hypertension / D. Oikonomou, G. Georgiopoulos, V. Katsi [et al.]. – Text (visual) : unmediated // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 30 (9). – P. 979 – 985. doi:10.1097/meg.0000000000001191
34. Pharmacokinetics and safety of nifedipine GITS/candesartan fixed-dose combination in subjects with hepatic impairment / Y. Liu, M.-F. Boettcher, A. Schmidt [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 55 (3). – P. 246 – 255. doi: 10.5414/CP202700.
35. Propranolol Is Associated with Lower Risk of Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Alcoholic Cirrhosis: A Tertiary-Center Study and Indirect Comparison with Meta-Analysis / T. H. Li, Y. L. Tsai, C. F. Hsu [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Hindawi Gastroenterology Research and Practice. – 2020. – P. 1892584. doi: 10.1155/2020/1892584
36. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / G. B. Goh, M. R. Pagadala, J. Dasarathy [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Liver Int. – 2015. – Vol. 35 (3). – P. 979 – 985. doi: 10.1111/liv.12611.
37. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / G. B. Goh, M. R. Pagadala, J. Dasarathy [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Liver International. – 2014. – Vol. 35 (3). – P. 979 – 985. doi:10.1111/liv.12611

38. Short-term abstinence from alcohol and changes in cardiovascular risk factors, liver function tests and cancer-related growth factors: a prospective observational study / G. Mehta, S. Macdonald, A. Cronberg [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8 (5). – e020673. doi:10.1136/bmjopen-2017-020673
39. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial / B. Williams, T. M. MacDonald, S. Morant [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 2059 – 2068.
40. Statins and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors are Associated with Reduced Mortality and Morbidity in Chronic Liver Disease / K. Stokkeland, C. T. Lageborn, A. Ekblom [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2017. – Vol. 122 (1). – P. 104. – 110. doi:10.1111/bcpt.12844
41. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on plasma adipokine levels in normotensive patients with coronary artery disease / R. Krysiak¹, M. Sierant¹ [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Pol J Endocrinol* 2010. – Vol. 61 (3). – P. 280 – 286.
42. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genescà [et al.]. – Electronic text. – URL : www.thelancet.com Published online March 22, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31875-0