

Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией

Журавлёва Л.В., Лопина Н.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме.

В статье с позиции доказательной медицины рассмотрена современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией, основанная на последних рекомендациях Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов 2013 года. Рассматриваются вопросы принятия решения о начале антигипертензивной терапии, терапии у лиц с высоким нормальным уровнем АД, целевых уровнях АД, подходам к выбору начальной монотерапии, приоритетным схемам комбинированной терапии, терапевтическим стратегиям в особых клинических ситуациях, в том числе у лиц пожилого возраста. Особое внимание уделено применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности рамиприлу.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл

В ходе 23-й Ежегодной научной конференции, проводимой Европейским обществом по гипертензии European Society of Hypertension (ESH) 14-17 июня 2013 (Милан, Италия), были представлены совместные рекомендации ESH и European Society of Cardiology (ESC), в которые внесены некоторые существенные изменения по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

ВОЗ определяет АГ, как «ведущий глобальный риск повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире». Эта проблема затрагивает от 30 до 45 % европейского населения. Однако, несмотря на улучшение ранней диагностики и повышение эффективности лечения, число пациентов с гипертензией остается высоким [1].

В рекомендациях 2013 г. показана динамика изменения распространенности АГ и эффективности лечения в Европе. Согласно данным ВОЗ контроль АД в странах Восточной Европы остаётся недостаточно эффективным, о чём свидетельствует рост смертности от инсультов [1].

Значительная прогностическая роль отводится домашнему измерению уровня АД, его роли в диагностике и лечении АГ наряду с суточным мониторингом АД, так как показатели амбулаторного мониторинга уровня АД лучше коррелируют с риском повреждения органов-мишеней и кардиоваскулярными исходами по сравнению с офисным АД. Существенная роль отводится измерению АД в ночное время, гипертензии белого халата и маскированной гипертензии, бессимптомному поражению органов-мишеней, в том числе и сосудов, кардиоваскулярным факторам риска и общей оценке сердечно-сосудистого риска, пересмотрено прогностическое значение избыточной массы тела и абдоминального ожирения при АГ, гипертензии в молодом возрасте. В стратегии лечения изменились рекомендации, касающиеся начальной терапии у лиц с высоким нормальным уровнем АД, целевых уровней АД, либерализован подход к выбору начальной монотерапии, пересмотрена схема приоритетных двухкомпонентных комбинаций гипотензивных препаратов, предложен новый алгоритм для достижения целевых значений АД, расширен раздел, касающийся терапевтических стратегий в особых клинических ситуациях, пересмотрены рекомендации по лечению АГ у пожилых людей, особое внимание уделено резистентной АГ и новым подходам к её лечению.

Принятие решения о начале антигипертензивной терапии. Согласно рекомендациям ESH/ESC 2013 решение о назначении антигипертензивной терапии должно основываться на суммарном уровне риска, при этом помимо степени АГ при выборе тактики лечения необходимо учитывать наличие или отсутствие других факторов кардиоваскулярного риска и повреждения органов-мишеней. У больных с отсутствием сопутствующих заболеваний, влияющих на прогноз, и поражений органов-мишеней для оценки риска рекомендуется использовать Европейскую систему SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек или значительного увеличения одного фактора риска (например, АД более 180/110 мм рт. ст.) риск оценивается как

«высокий» или «очень высокий». При наличии бессимптомных поражений органов-мишеней у пациентов с АГ риск также оценивается как «высокий».

В отличие от предыдущих рекомендаций ESH/ESC 2007 фармакотерапия не рекомендована пациентам с высоким нормальным АД (САД 130-139 или ДАД 85-89 мм рт. ст.) даже при наличии факторов риска и поражения органов-мишеней в связи с отсутствием данных доказательной медицины, подтверждающих эффективность такой тактики. Пациентам с 1 степенью АГ с низким или умеренным кардиоваскулярным риском медикаментозная терапия назначается при неэффективности изменения образа жизни. Немедленное начало фармакотерапии рекомендовано всем больным с АГ 2 и 3 степени (САД \geq 160 или ДАД \geq 100 мм рт. ст.) при любом уровне кардиоваскулярного риска, а также пациентам с 1 степенью АГ и высоким СС риском (поражение органов-мишеней, СС заболевания, сахарный диабет, ХБП \geq 3 ст.). У пожилых больных медикаментозная терапия рекомендована при САД \geq 160 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия также может быть назначена пациентам моложе 80 лет при уровне САД 140-159 мм рт. ст. при условии её хорошей переносимости [1,27].

Принятие решения о начале гипотензивной терапии у лиц с гипертензией белого халата основывается на данных, полученных в ходе анализа подгруппы в исследовании SYSTEUR (SYSTolic Hypertension in Europe), где была доказана меньшая эффективность фармакотерапии в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в сравнении с лечением лиц, имеющих устойчивую АГ [17]. Поэтому рекомендации в этой группе ограничиваются изменением образа жизни. Медикаментозная терапия в этой группе рекомендована только при наличии метаболических нарушений, бессимптомного поражения органов-мишеней, что обуславливает высокий кардиоваскулярный риск. У лиц с замаскированной гипертензией рекомендуется начальная тактика по изменению образа жизни в сочетании с медикаментозной терапией, так как эти пациенты имеют высокий кардиоваскулярный риск [1, 27].

Целевые уровни АД. Проведенные РКИ позволили экспертам ESC и ESH сделать вывод в настоящих рекомендациях о необходимости снижения уровня САД менее 140 мм рт.ст. у лиц с низким и умеренным кардиоваскулярным риском [1, 44]. Недавно проведенный субанализ РКИ FEVER (the Felodipine Event Reduction Study), длящегося более 10 лет, показал снижение кардиоваскулярных событий при снижении уровня САД до 137 в сравнении с 142 мм рт.ст. у пациентов без ССЗ и СД [25]. Такой целевой уровень САД также рекомендован пожилым пациентам [1, 8]. Приводимые в предыдущих рекомендациях целевые значения снижения САД менее 130/80 мм рт.ст. у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с СД, анамнезом ССЗ, ХБП не нашли своего подтверждения в завершившихся РКИ и проведенных мета-анализах [1, 35, 44]. В частности, у пациентов с СД в исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) не было показано достоверного преимущества по снижению кардиоваскулярных событий у пациентов со снижением среднего уровня САД менее 119 мм рт.ст. в сравнении с группой со средним значением снижения до 133 мм рт.ст. [40]. Недавно завершившийся мета-анализ исследований по оценке эффективности снижения уровня АД у пациентов с ХБП также не показал преимуществ более агрессивной тактики в отношении сердечно-сосудистых и почечных событий [1, 44]. Таким образом, на смену концепции «чем ниже, тем лучше» пришла гипотеза о J-образной зависимости, согласно которой пользы от значительного снижения САД или ДАД меньше, чем от их снижения до более умеренных значений [6, 29]. При этом в достаточно крупном мета-анализе Lewington S. и соавт., объединившем 1 млн. пациентов с АГ, приведены крайние значения снижения САД до 115 мм рт.ст. и ДАД до 75 мм рт.ст., когда возрастает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24]. Снижение ДАД < 90 мм рт. ст. рекомендовано всем больным с АГ, кроме пациентов с сопутствующим СД, у которых рекомендован целевой уровень ДАД < 85 мм рт. ст. При этом указывается, что снижение ДАД до уровня 80-85 мм рт. ст. безопасно и хорошо переносится пациентами.

Согласно современным рекомендациям пожилым пациентам в возрасте до 80 лет при исходном САД ≥ 160 мм рт. ст. необходимо снижать САД до уровня 140-150 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости терапии может рассматриваться целевой уровень САД менее 140 мм рт.ст. Лицам старше 80 лет при исходном САД ≥ 160 мм рт. ст. согласно данным полученным в ходе исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) рекомендовано снижение САД до уровня 140-150 мм рт. ст., что достоверно ассоциировалось с уменьшением кардиоваскулярных событий и смертности, однако данное исследование проводилось на пациентах, находящихся в хорошем физическом и умственном состоянии [1, 32].

Выбор антигипертензивных препаратов. Крупномасштабный мета-анализ Law M.R. и соавт. результатов многочисленных РКИ подтверждает отсутствие клинически значимых различий между основными классами гипотензивных препаратов по способности снижения уровня АД [22]. Диуретики (тиазидные диуретики, хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина II рекомендуются для начального и поддерживающего лечения в качестве монотерапии или в качестве комбинаций (I A) [1]. Не существует неопровержимых доказательств того, что основные классы лекарственных препаратов отличаются по своей способности уменьшать степень кардиоваскулярного риска или риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Как отмечают эксперты 2013 ESH/ESC для улучшения прогноза больного с АГ более важно снижение давления *per se*, чем характер используемых препаратов [1]. Каждый класс лекарственных препаратов имеет свои противопоказания и доказательства благоприятного использования в тех или иных клинических ситуациях в зависимости от сопутствующей патологии и поражения органов-мишеней [9].

Особые клинические ситуации. Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что рациональная антигипертензивная терапия существенно улучшает прогноз больных с АГ, имеющих сопутствующие заболевания – сердечную недостаточность, нефропатию, сахарный диабет и др.

У пожилых пациентов все классы антигипертензивных препаратов могут использоваться, однако при наличии изолированной систолической АГ наиболее рационально назначение антагонистов кальция и диуретиков.

Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом предпочтение следует отдавать блокаторам РААС, особенно при наличии протеинурии и микроальбуминурии. Бета-блокаторы в качестве комбинированной терапии этой группе пациентов рекомендованы при наличии сопутствующих ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. При лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом предпочтение следует отдавать блокаторам РААС и антагонистам кальция, так как эти препараты метаболически нейтральны и не ухудшают инсулинчувствительность, в то время как приём бета-блокаторов в случае необходимости в качестве дополнительной терапии необходимо ограничить представителями, обладающими вазодилатирующими свойствами (целипролол, карведилол, небиволол). Применение же диуретиков как дополнительной терапии в этой группе рекомендуется сочетать с калийсберегающими препаратами, так как гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе.

У пациентов с нефропатией для достижения целевых уровней АД рекомендована комбинированная терапия с обязательным включением в схему лечения ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, так как именно они более эффективно снижают уровень альбуминурии. Пациентам с ХБП не показано применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, вследствие потенциальной возможности значительного снижения функции почек и развития гиперкалиемии.

Для профилактики инсультов у пациентов с АГ и у пациентов, перенесших инсульты и ТИА, все группы антигипертензивных препаратов рекомендованы к использованию при условии эффективного контроля уровня АД. Следует отметить, что снижать АД в течение первой недели после перенесенного инсульта не рекомендовано, исключением являются пациенты с очень высокими цифрами САД. Решение, о снижении которого принимается индивидуально. В небольшом

исследовании CHNIPS (Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke) было продемонстрировано положительное влияние от применения лизиноприла или ателолола у пациентов с острым инсультом при значениях САД > 160 мм рт.ст. [34].

Для лечения пациентов с АГ и недавно перенесенным инфарктом миокарда рекомендовано применение бета-блокаторов. Все классы антигипертензивных препаратов могут использоваться в лечении АГ при сопутствующей ИБС, однако при наличии стенокардии предпочтение следует отдавать бета-блокаторам и антагонистам кальция.

Пациентам с АГ и сопутствующей сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка рекомендован приём диуретиков, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для уменьшения смертности и количества госпитализаций.

У пациентов с высоким риском возникновения фибрилляции предсердий для профилактики, а также уменьшения частоты рецидивов у лиц с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, в качестве антигипертензивной терапии рекомендован приём ингибиторов РААС в комбинации с бета-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов при наличии сопутствующей сердечной недостаточности.

Всем пациентам с гипертрофией миокарда левого желудочка рекомендовано проведение антигипертензивной терапии. При этом целесообразно применение препаратов, обладающих способностью к ремоделированию миокарда, таких как ингибиторы РААС и антагонисты кальция, что ассоциируется по данным исследования LIFE с уменьшением количества сердечно-сосудистых событий [30].

При наличии атеросклероза сонных артерий и атеросклероза периферических сосудов для лечения АГ необходимо отдавать предпочтение ингибиторам АПФ и антагонистам кальция в сравнении с диуретиками и бета-блокаторами.

Табл.1. Лекарственные препараты, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях

Условие	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ингибиторы АПФ
Микроальбуминурия	Ингибиторы АПФ, БРА
Почечная дисфункция	Ингибиторы АПФ, БРА
Кардиоваскулярное событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	Бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, БРА
Стенокардия	Бета-блокаторы, антагонисты кальция
Сердечная недостаточность	Диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибиторы АПФ, бета-блокаторы или антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ЧСС	Бета-блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция
ХБП / протеинурия	Ингибиторы АПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	Ингибиторы АПФ, антагонисты кальция
Другое	
ИБС (пожилые)	Диуретики, антагонисты кальция
Метаболический синдром	Ингибиторы АПФ, БРА, антагонисты кальция
Сахарный диабет	Ингибиторы АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, бета-блокаторы, антагонисты кальция
Афро-американцы	Диуретики, антагонисты кальция

Комбинированная антигипертензивная терапия.

Около 50-75% пациентов с АГ нуждаются в проведении комбинированной терапии. В крупномасштабных РКИ было показано, что достижение целевого уровня АД у больных АГ удавалось только при использовании комбинации 2-х и более препаратов. В исследовании SHEP в проведении комбинированной антигипертензивной терапии нуждались 45% больных, в исследовании MAPHY - 48,5%, в ALLHAT - 62%, в STOP-Hypertension -66%, в INVEST - 80%, в LIFE - 92% [1, 4, 31]. В настоящее время пациентам 2-3 степени АГ (САД \geq 160 мм рт. ст.), а также пациентом с высоким кардиоваскулярным риском рекомендовано начинать лечение с комбинации двух антигипертензивных препаратов [1]. Проведенный мета-анализ Wald D.S. и соавт. более 40 исследований показал, что комбинация из двух препаратов любых двух групп гипотензивных средств способствует снижению уровня АД больше, чем увеличение дозировки препарата, используемого в качестве монотерапии [41].

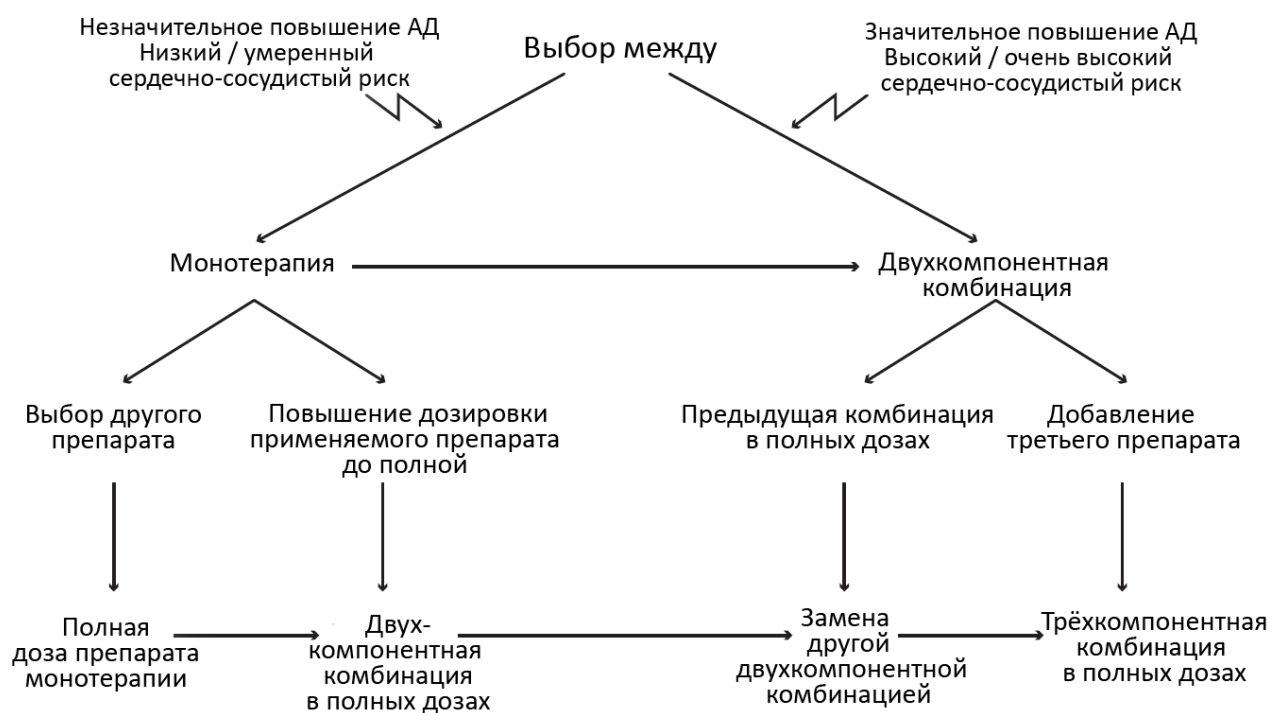
Резистентной к терапии гипертензия считается, если терапевтическая стратегия, заключающаяся в модификации образа жизни, применении диуретика и двух других антигипертензивных средств, относящихся к разным группам, не снижают уровень АД $<$ 140/90 мм рт.ст. Резистентная гипертензия ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных и почечных событий. Большинство таких пациентов нуждаются в применении более трёх препаратов для контроля АД.

Одной из причин недостаточно эффективного контроля АД является низкая приверженность к терапии. В популяционных исследованиях было показано, что количество пациентов, забывающих регулярно применять антигипертензивные препараты через 6 месяцев составляет более трети, через год – около половины больных прекращают назначенную терапию, в тоже время ежедневно около 10% больных забывают применять препараты [1, 12, 13]. Приверженность к терапии может быть улучшена путём упрощения режима терапии, уменьшения количества применяемых препаратов в сутки.

Преимущества комбинированной терапии заключаются в большей вероятности достижения целевых значений АД у большего количества пациентов,

что, безусловно, влияет на приверженность к лечению. Кроме того комбинированная терапия обуславливает физиологический и фармакологический синергизм между различными группами препаратов, который способствует не только более выраженному снижению уровня АД, но и меньшему проявлению побочных действий в сравнении с проведением монотерапии, более быстрому достижению целевых уровней АД. [1, 15, 21]. При проведении комбинированной антигипертензивной терапии реализуется возможности одновременного воздействия на различные физиологические системы, регулирующие АД, нейтрализации контррегуляторных механизмов, включающихся при назначении монотерапии, направленных на повышение АД. Бесспорные преимущества имеют фиксированные комбинации двух препаратов или более, а также фиксированные низкодозовые комбинации двух препаратов в одной таблетке благодаря простоте режима применения и титрования дозы, что повышает приверженность к лечению, потенцирования антигипертензивных эффектов препаратов, входящих в комбинацию, что позволяет снизить дозу каждого из составляющих лекарственного средства, а следовательно, и частоты побочных эффектов, увеличения количества пациентов, ответивших на лечение, снижения стоимости лечения, невозможности использования нерациональной комбинации, что в целом улучшает приверженность к лечению и повышает контроль над АГ [2, 3, 5, 11, 18, 20, 23]. Согласно данным приведенным в мета-анализе Bangalore S. и соавт. 9 РКИ приверженность к терапии при использовании фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке была на 26% выше, чем при раздельном приёме компонентов комбинации [7].

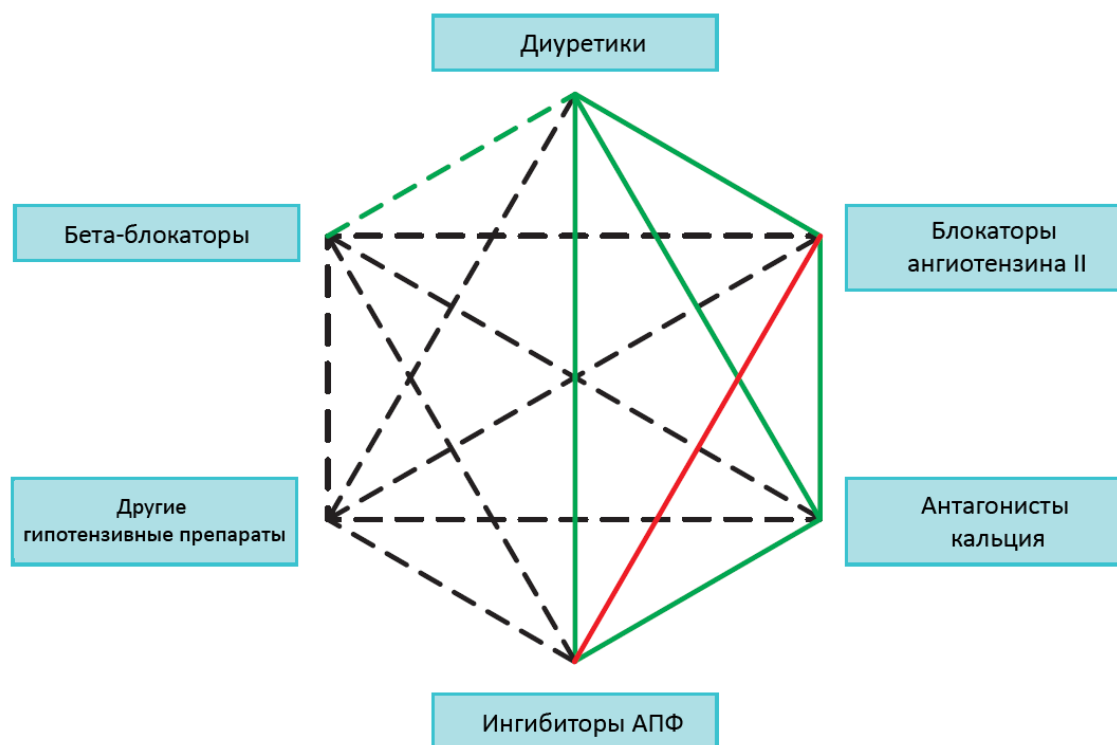
Для достижения целевых значений цифр АД рекомендованы следующие стратегии моно- и комбинированной терапии, базирующиеся на первоначальной оценке степени АГ и общего сердечно-сосудистого риска. Переход от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической стратегии должен осуществляться, когда целевые значения АД не достигнуты [1].



Стратегии моно- и комбинированной терапии для достижения целевых значений АД

Согласно данным доказательной медицины на основании проведенных РКИ наиболее приоритетными комбинациями в отношении снижения кардиоваскулярного риска и сердечно-сосудистых событий являются:

1. Ингибитор АПФ + диуретик
2. БРА + диуретик
3. Ингибитор АПФ + антагонист кальция
4. БРА + антагонист кальция
5. Антагонист кальция + диуретик



Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов.

Зеленая непрерывная линия: предпочтительные комбинации; зеленая пунктирная линия: полезные комбинации (с некоторыми ограничениями); черные пунктирные линии: применение возможно, но менее проверенные комбинации, красная сплошная линия: комбинация не рекомендуется.

Комбинация β -блокатора и диуретика может использоваться у больных с АГ, но не в качестве приоритетной из-за возрастания риска возникновения случаев впервые выявленного СД у предрасположенных пациентов в сравнении с другими комбинациями лекарственных препаратов [1, 36]. Единственная комбинация, которая не рекомендуется с позиции данных доказательной медицины, - это ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензина II ввиду потенциальной возможности возникновения терминальной почечной недостаточности [1].

Одной из наиболее рациональных в настоящее время признана комбинация ингибитора АПФ и диуретика. При этом побочные эффекты препарата одной группы усиливают и пролонгируют действие препарата другой группы. Длительный прием тиазидного диуретика может сопровождаться компенсаторной гиперренинемией, которая направлена на сохранение уменьшающегося объема

плазмы и межклеточной жидкости, и может привести к гипокалиемии. Однако, при использовании в качестве комбинации тиазидного диуретика с ингибиторами АПФ, побочные эффекты диуретика устраняются ингибиторами АПФ. Гиперренинемия обеспечивает длительное антигипертензивное действие иАПФ, не позволяя развиваться феномену «ускользания ренин-ангиотензин-альдостероновой системы от контроля», а приём иАПФ, в свою очередь, приводит к снижению уровня альдостерона и повышению уровня ионов K^+ .

Наиболее часто в фиксированных комбинациях с ингибитором АПФ используется гидрохлоротиазид в дозировках 12,5 мг и 25 мг, что способствует максимальному антигипертензивному эффекту при минимальной частоте развития побочных эффектов. Поэтому, при назначении конкретной комбинированной лекарственной формы особое внимание необходимо уделять выбору, входящего в неё ингибитора АПФ.

В настоящее время иАПФ являются наиболее назначаемым классом антигипертензивных препаратов благодаря существующим доказательствам их положительного влияния на регресс поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии, выживаемость, клинические исходы. В многочисленных исследованиях были показаны преимущества данной группы препаратов в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, которые реализуются не только за счет снижения цифр АД, но и за счет органопротекторных свойств, вазодилатирующих и противовоспалительных эффектов [1]. Применение данной группы препаратов оправдано на всех этапах сердечно-сосудистого континуума – от факторов риска к поражению органов-мишеней и нарушению их функции.

Однако, данная группа препаратов является разнородной, что прежде всего связано с различиями в химической структуре и особенностями фармакокинетики, чем и объясняются результаты различных РКИ, в которых показана неравнозначная способность различных представителей данного класса предотвращать возникновение сердечно-сосудистых событий. Например, у больных с ИБС, принимающих трандолаприл, исследование PEACE не показано

эффективности препарата в отношении первичной конечной точки - нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда и сердечно-сосудистой смерти в сравнении с плацебо [10]. В исследовании QUIET у больных с коронарным атеросклерозом без АГ добавление квинаприла к терапии в течение 3-х лет не приводило к увеличению времени до первого кардиального осложнения, не влияло на частоту возникновения инфаркта миокарда и смертность [33]. Также данный препарат по данным исследования IMAGINE у пациентов с ИБС, перенесших АКШ не повлиял на течение заболевания, развитие осложнений [1]. Выбор иАПФ должен основываться на особенностях клинических проявлений заболевания, наличия и характера сопутствующей патологии у конкретного пациента, что диктует необходимость оценки не только общегрупповых свойств, но и отдельных характеристик препаратов.

Наиболее широкий спектр применения с точки зрения доказательной медицины в настоящее время имеет рамиприл. Эффективность рамиприла доказана на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, имеются данные подтверждающие не только его органопротекторные свойства, но и антиатеросклеротические эффекты (исследование SECURE) [26]. В то время, как данное свойство не подтверждено для других препаратов этой группы, в частности у квинаприла и эналаприла в исследованиях QUIET и SCAT [1, 39]. Рамиприл - липофильный ингибитор АПФ длительного действия, который представляет собой пролекарство. Образование активного метаболита рамиприлата происходит в печени. Благодаря высокой липофильности рамиприлат легко проникает в ткани-мишени: сердце, стенки кровеносных сосудов, почки, в которых избирательно ингибирует локальную продукцию АПФ, значительно превосходя подобный эффект у эналаприлата (активного метаболита эналаприла), периндоприлата (активного метаболита периндоприла). Преимуществом рамиприлата является двойной путь выведения - выводится из организма желудочно-кишечным трактом (приблизительно 40%) и мочой (приблизительно 60%), что позволяет применять препарат у пациентов с умеренными нарушениями функции печени и почек. Период выведения

препарата колеблется от 23 до 48 часов, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки, и повышает приверженность пациентов к лечению.

Эффективность рамиприла доказана на различных этапах сердечно-сосудистого континуума: при АГ (CARE), при АГ и гипертрофии ЛЖ (HYCAR, RACE), ИБС, инфаркте миокарда (AIRE, AIREX), сахарном диабете (AIRE, AIREX, HEART, HOPE, LORAMI, SECURE), хронической сердечной недостаточности (HYCAR, PLUR), хронической почечной недостаточности и протеинурии (DIAB-HYCAR, HOPE, MICRO-HOPE, REIN). У пациентов с АГ и различными сопутствующими факторами риска приём препарата ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти [1, 14, 26, 28, 37, 42, 43].

В исследовании HOPE, которое продолжалось 4,5 лет, включавшее 9541 пациентов с ИБС было показано, что приём рамиприла ассоциировался со снижением риска смерти на 26%, риска нефатального инфаркта миокарда на 20%, нефатального инсульта на 31%, риск развития сахарного диабета снизился на 30%, а развития диабетических осложнений на 17%. При этом эффекты препарата в равной степени проявлялись у больных с нормальными цифрами АД и при АГ [14].

Особый интерес представляют результаты, полученные в ходе исследования MITRA PLUS, в котором проводилось сравнение рамиприла и других иАПФ, которые назначались пациентам в условиях стационара после перенесенного инфаркта миокарда. В группе, получавшей рамиприл госпитальная летальность была меньше на 46%, частота нефатальных сердечно-сосудистых событий в госпитальном периоде ниже на 35% ($p < 0,05$), чем у пациентов, получавших другие иАПФ [42]. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших реваскуляризацию, по данным исследования APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study) в группе рамиприла было показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58% [1]. В исследовании TRANSCENDENT, в котором сравнивалась эффективность телмисартана в сравнении с рамиприлом, не

было показано его преимуществ по влиянию на первичные конечные точки – инсульты, инфаркты миокарда, госпитализации по поводу СН [1].

Нефропротекторное действие рамиприла показано в исследованиях у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, что проявляется в снижении скорости клубочковой фильтрации, уменьшении протеинурии, торможении развития и прогрессирования патоморфологических изменений. По данным исследования REIN продемонстрировано снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности у пациентов с хроническими заболеваниями почек без сопутствующего СД на 56-60% [1]. У пациентов с сопутствующим СД и диабетической нефропатией в исследовании MICRO-HOPE отмечалось на фоне снижения частоты кардиоваскулярных осложнений уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приеме 10 мг/сутки рамиприла [14]. Однако, в дозировке 1,25 мг/сутки в исследовании DIAB-HYCAR у пациентов с СД не показано влияние рамиприла на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, СН, развития конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата, и необходимость его назначения в терапевтических дозировках [28].

Применение препарата оправдано при АГ, при гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с АГ, при сердечной недостаточности, в остром и отдаленном периодах инфаркта миокарда, при стабильном течении ИБС, у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, при диабетической и недиабетической нефропатии [1, 2, 14, 16, 26, 28, 37, 42, 43].

Табл. Клинические исследования, посвященные эффективности рамиприла.

Исследование	Пациенты	Дизайн	Результаты
CARE (Clinical Altace Real- world	11 000 пациентов с АГ 1-2 степени	Рамиприл однократно 2,5- 10 мг/сутки 8 недель.	Снижение САД и ДАД в среднем на 21/13 мм рт.ст. (p<0,0001). Наиболее значимое снижение АД отмечено у пожилых пациентов,

Efficacy)			достигших целевого ДАД <90 мм рт.ст. или его снижения на 10 мм рт.ст. и более в 87,2% случаев. У лиц с изолированной АГ снижение САД до целевых значений у 71,8%.
HYCAR (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril)	АГ и гипертрофия миокарда ЛЖ	Изучение влияния двух доз рамиприла (5 и 1,25 мг) в сравнении с плацебо на степень регресса ГЛЖ в течение 6 месяцев.	Показано дозозависимое кардиопротекторное действие рамиприла. В группе пациентов, принимавших 5 мг препарата масса миокарда снизилась на 20,3±6,6 г, 1,25 мг – на 13,0±7,8 г, в группе плацебо она выросла на 9,1±7,2 г. Подтверждена способность рамиприла оказывать органопротекторное (регресс ГЛЖ) действие независимо от уровня снижения АД.
RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation)	Пациенты с АГ, ГЛЖ	Сравнение влияния рамиприла и β-блокатора атенолола на уровень АД, ГЛЖ. Период наблюдения 6 месяцев.	Показано преимущество рамиприла перед атенололом по способности вызывать регресс ГЛЖ при сопоставимом уровне снижения уровня АД.
AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)	Острый инфаркт миокарда	2006 пациентов с ИМ и СН, рамиприл назначали на 3-	У пациентов, принимавших рамиприл, общая смертность снизилась на 27%, риск внезапной смерти на 30%, повторного

		10 день от начала ИМ в дозировке 2,5-5 мг 2 раза в сутки в течение 15 месяцев в сравнении с плацебо.	инфаркта, инсульта и тяжелой СН на 19%.
AIREX (AIRE Extension study)	Острый инфаркт миокарда	Период наблюдения 5 лет. Пациенты с исследования AIRE.	Назначение рамиприла с 3-10 дня от начала ИМ в течение 12,4 месяцев приводило к повышению уровня выживаемости пациентов в ранние сроки заболевания и уменьшило риск смерти от всех причин на 36% по сравнению с группой плацебо в отдаленном периоде наблюдения.
MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry)	Острый инфаркт миокарда	Сравнение эффективности рамиприла по сравнению с плацебо и другими иАПФ у пациентов с острым ИМ.	Госпитальная летальность у больных, принимавших рамиприл, достоверно ниже, чем в группе плацебо, а также у пациентов, принимавших другой иАПФ ($p < 0,05$). Частота нефатальных сердечно-сосудистых событий также была достоверно ниже в группе, принимавших рамиприл в сравнении с другими иАПФ.
HOPE (Heart Outcomes Prevention)	9297 пациентов со стабильным	Рамиприл 2,5-10 мг/сутки в сравнении с	Снижение уровня смертности от сердечно-сосудистых событий на 26% ($p < 0,001$), риска развития

Evaluation)	течением ИБС высокого риска с сердечно- сосудистой патологией с/без СД, без признаков СН	плацебо в течение 5 лет.	инфаркта на 20% ($p < 0,001$) и инсульта на 32% ($p < 0,001$), от любых причин на 16% ($p < 0,005$), частоту реваскуляризации на 15% ($p < 0,002$), остановки сердца на 37% ($p < 0,03$), развития СН на 23% ($p < 0,001$), осложнений СД на 16% ($p < 0,03$).
SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E)	732 пациента с сосудистой патологией или СД с одним или более фактором риска	Изучение вазопротекторн ых свойств - влияния рамприла (2,5, 10 мг) и витамина Е (400 ЕД/сут) на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в сравнении с плацебо.	Показано дозозависимое антиатеросклеротическое действие рамприла, что подтверждалось замедлением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса. Скорость утолщения ТИМ в группе плацебо – 0,0217 мм/год, в группе рамприла 2,5 мг – 0,0180 мм/год, в дозе 10 мг/сут – 0,0137 мм/год, что соответствовало замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса на 37% в сравнении с плацебо ($p = 0,033$). Применение витамина Е сопоставимо с плацебо.
REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)	352 пациента с хроническими заболеваниям и почек и протеинурией	Рамиприл 2,5-5 мг в сравнении с плацебо.	Снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности на 56-60%. Экскреция белка у больных, принимавших рамиприл, уменьшилась более, чем в два раза

	без СД с АГ или без неё		(на 55%).
MICRO- HOPE (Microalbumin uria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation)	3654 пациента с диабетическо й нефропатией	10 мг/сутки рамиприл в сравнении с плацебо	Отмечалось на фоне снижения частоты сердечно-сосудистых осложнений уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приёме рамиприла.
ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin- dependent Subjects)	334 пациента с сахарным диабетом 1-го типа, микроальбуми нурией, без АГ	Рамиприл 1,25 и 5 мг/сутки в течение 2-х лет	Подтвержден нефропротекторный эффект малых доз рамиприла. Показана дозозависимая эффективность препарата. Достижение нормоальбуминурии у 11% лиц группы, принимающих 1,25 мг рамиприла и у 20% лиц, принимающих 5 мг рамиприла.
DIABHYCAR (Non-insulin- dependent Diabetes, Hypertension, Microalbumin uria or Proteinuria,	4912 пациента с СД	Рамиприл 1,25 мг/сутки	Отсутствие подтверждений по влиянию рамиприла в низкой дозе на сердечно-сосудистую смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, СН, развития конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении

Cardiovascular Events, and Ramipril)			протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата, и необходимость его назначения в терапевтических дозировках.
APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study)	Пациенты со стабильной стенокардией напряжения, перенесших реваскуляризацию	Изучение эффективности влияния рамиприл. Рамиприл 2,5-10 мг в сравнении с плацебо.	В группе рамиприла было показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58%.

Таким образом, основываясь на данных доказательной медицины, применение рамиприла (оригинальный препарат Тритаце, Sanofi Aventis, Франция) благодаря его антигипертензивным свойствам, предупреждению поражения органов-мишеней и прогрессирования атеросклеротических изменений сосудистой стенки, эффективной профилактике коронарных и цереброваскулярных событий, возникновения новых случаев сахарного диабета и его осложнений оправдано на всех этапах сердечно-сосудистого континуума. Результаты многочисленных плацебо-контролируемых РКИ подтвердили преимущества рамиприла в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, в том числе у пациентов с ИБС, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и коронарное шунтирование.

У пациентов, нуждающихся в проведении комбинированной терапии, рациональной является фиксированная комбинация рамиприла с гидрохлортиазидом (Тритаце плюс, Sanofi Aventis, Франция). Согласно данным РКИ показано, что наибольшие протекторные эффекты рамиприла реализуются при его назначении в дозировках 5-10 мг в сутки. Существующие фиксированные

комбинации рамиприла и гидрохлортиазида (5 мг/12,5 мг, 5 мг/25 мг, 10 мг/12,5 мг, 10 мг/25 мг) обеспечивают высокую эффективность и приверженность к терапии.

В настоящее время для лечения резистентной АГ применяется почечная денервация. Однако, необходимы долгосрочные исследования, чтобы доказать более высокую эффективность и безопасность такого метода лечения в сравнении со стандартной лекарственной терапией, а также влияние его на показатели кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Сучасна стратегія ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Журавльова Л.В., Лопіна Н.А.

Резюме.

У статті з позиції доказової медицини розглянута сучасна стратегія ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією, заснована на останніх рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів 2013 року. Особливу увагу приділено прийняттю рішення про початок антигіпертензивної терапії, терапії у осіб з високим нормальним рівнем артеріального тиску, цільовим рівням артеріального тиску, підходам до вибору початкової монотерапії, пріоритетним схемами комбінованої терапії, терапевтичним стратегіям в особливих клінічних ситуаціях, особливо у осіб похилого віку. Особливу увагу приділено застосуванню інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, зокрема раміприлу з позиції доказової медицини.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивна терапія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, раміприл

Modern strategy of the management of patients with arterial hypertension

Zhuravlyova L., Lopina N.

Summary

In the article there was reviewed the current strategy of management of patients with hypertension from the position of evidence-based medicine based on the recent recommendations of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology 2013. Particular attention is paid to the decision to start antihypertensive therapy, therapy in patients with high normal blood pressure levels, target levels of blood pressure, approaches to the selection of initial monotherapy, priority schemes of combination therapy, therapeutic strategies in special clinical situations, especially in the elderly. Also focus on the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors, including ramipril according evidence-based medicine.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril

Литература:

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension / The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. – P.1281 -1357.
2. Ahimastos A.A. Ramipril markedly improves walking ability in patients with peripheral arterial disease: a randomized trial / A.A. Ahimastos, A. Lawler, C.M. Reid et al. // *Annals of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 144, Suppl. 9. – P. 660–664.
3. Alhalaiqa F. Adherence therapy for medication non-compliant patients with hypertension: a randomised controlled trial / F. Alhalaiqa, K.H. Deane, A.H. Nawafleh, A. Clark, R Gray // *Journal of Human Hypertension*. – 2012. – Vol. 26.-P.117–126.
4. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering

- Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / Journal of the American Medical Association. – 2002. – Vol.288. – P.2981–2997.
5. Bakris G.L. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial / G.L. Bakris, P.A. Serafidis, M.R. Weir et al. // Lancet. – 2010. – Vol.375. – P.1173–1181.
 6. Bangalore S. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial / S. Bangalore, F.H. Messerli, C. Wun et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2009. – Vol. 53. – P.A 217.
 7. Bangalore S. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis / S. Bangalore, G. Kamalakkannan, S. Parkar et al. // American Journal of Medicine. – 2007. – Vol.120. – P.713-719.
 8. Beckett N.S. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older / N.S. Beckett, R. Peters, A.E. Fletcher et al. // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol.358. – P.1887–1898.
 9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials /Archives of Internal Medicine. – 2005. –Vol. 165. – P.1410–1419.
 10. Braunwald E. Angiotensin converting enzyme inhibition in stable coronary artery disease / E. Braunwald, M.J. Domanski, S.E. Fowler, N.L. Geller, B.J. Gersh, J. Hsia, et al. - PEACE Trial Investigators // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 11, Suupl. 351 (20). – P. 2058-2068.
 11. Corrao G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk / G. Corrao, A. Parodi, F. Nicotra, A. Zambon, L. Merlino, G. Cesana, G. Mancia // Journal of Hypertension. – 2011. –Vol. 29. – P.610–618.

12. Corrao G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy / G. Corrao, A. Zambon, A. Parodi et al. // *Journal of Hypertension*. – 2008. – Vol.26. – P.819–824.
13. Corrao G. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice / G. Corrao, A. Parodi, A. Zambon et al. // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol.28. – P.1584–1590.
14. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy / Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355, Suppl. 9200. – P. 253–259.
15. Geisler B.P. Cost-effectiveness and clinical effectiveness of catheterbased renal denervation for resistant hypertension / B.P. Geisler, B.M. Egan, J.T. Cohen et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60. – P.1271–1277.
16. Ghiadoni L. Ramipril dose dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients / L. Ghiadoni, D. Versari, A. Magagna et al. // *Journal of Hypertension*. – 2007. – Vol. 25, Suppl. 2. – P. 361–366.
17. Fagard R.H. Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators / R.H. Fagard, J.A. Staessen, L. Thijs et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol.102. – P.1139–1144.
18. Herttua K. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study *European Heart Journal* / K. Herttua, A.G. Tabak, P. Martikainen et al. // doi:10.1093/eurheartj/eh219.
19. Holecki M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure – are they important for doctors? / M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek // *Pharmacological Reports*. – 2011. – Vol. 63, Suppl. 3. – P. 740–751.

20. Krousel-Wood M. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults / M. Krousel-Wood, C. Joyce, E. Holt, P. Muntner, L.S. Webber, D.E. Morisky et al. // *Hypertension*. – 2011. – Vol.58. – P.804–810.
21. Krum H. Long-term follow up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction / H. Krum, N. Barman, M. Schlaich, P. Sobotka et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol.59 (13s1). –P1704-1708.
22. Law M.R. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies / M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald // *British Medical Journal*. – 2009. – 338:b1665.
23. Lee J.K. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and lowdensity lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial / J.K. Lee, K.A. Grace, A.J. Taylor // *Journal of the American Medical Association*. – 2006. – Vol. 296. – P.2563–2571.
24. Lewington S. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual datafor one million adults in 61 prospective studies / S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, et al.// *Lancet*. – 2002. – Vol.360. – P.1903–1913.
25. Liu L. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients / L. Liu, Y. Zhang, G. Liu et al. // *Journal of Hypertension*. – 2005. – Vol. – 23. – P.2157–2172.
26. Lonn E. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) / E. Lonn, S. Yusuf, V. Dzavik et al. - SECURE Investigators // *Circulation*. -2001. – Vol.103, Suppl.7. – P.919-925.
27. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al. // *European Heart Journal*. – 2013. – Vol. 31. –P. 1281-1357.

28. Marre M. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomized, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) / M. Marre, M. Lievre, G. Chatellier et al. - DIABHYCAR Study Investigators // British Medical Journal. - 2004. – Vol.328. - P495.
29. Okin P.M. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. / P.M. Okin, D.A. Hille, S.E. Kjeldsen et al. // Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 802–810.
30. Okin P.M. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE) / P.M. Okin, L. Oikarinen, M. Viitasalo et al. // Circulation. –2009. – Vol.119. – P.1883–1891.
31. Pepine C.J. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial / C.J. Pepine, E.M. Handberg, et al., INVEST investigators // Journal of the American Medical Association. – 2003. – Vol.290. – P.2805–2816.
32. Peters R. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial / R. Peters, N. Beckett, F. Forette, J. Tuomilehto, R. Clarke et al. // Lancet Neurology. – 2008. – Vol. 7. – P.683–689.
33. Pitt B. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function / B. Pitt, B. O'Neill, R. Feldman et al., QUIET Study Group // American Journal of Cardiology. – 2001. – Vol. 87, Suppl. 9. –P. 1058-63.
34. Potter J.F. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial / J.F. Potter, T.G. Robinson, G.A. Ford, A. Mistri et al. // Lancet Neurology. –2009. – Vol.8. – P.48–56.

- 35.Reboldi G. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in patients / G. Reboldi, G. Gentile, F. Angeli et al.// Journal of Hypertension. – 2011. –Vol. 29. – P.1253–1269.
- 36.Roush G.C. Chlortalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses / G.C. Roush, T.R. Halford, A.K. Guddati // Hypertension. – 2012. – Vol. 59. – P.1110–1117.
- 37.Salehian O. HOPE Investigators.Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study / O. Salehian, J. Healey, B. Stambler et al. // American Heart Journal. – 2007. – Vol. 154, Suppl. 3. – P. 448–453.
- 38.Schmieder R.E. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes / R.E. Schmieder, C. Delles, A. Mimran et al. // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, Suppl. 6. – P. 1351–1356.
- 39.Teo K.K. Long term effects of cholesterol lowering and angiotensin converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The Simvastatin/Enalapril Coronary Atherosclerosis Trial (SCAT) / K.K. Teo, J.R.Burton, C.E. Buller, et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102, Suupl. 15. P. 1748-54.
- 40.The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus / The New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 362. – P.1575–1585.
- 41.Wald D.S. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris, J.P. Bestwick, N.J. Wald // American Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 122. – P.290–300.
- 42.Wienbergen H. MITRA PLUS Study Group Impact of ramipril versus other angiotensin converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction / H. Wienbergen, R. Schiele, A.K. Gitt

et al. // American Journal of Cardiology. – 2002. – Vol. 90, Suppl. 10. – P.1045-9.

43. Willoughby S.R. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients / S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan et al. // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. - Vol. 60, Suppl.10. – P. 887–894.

44. Zhang Y. Is a systolic blood pressure target <140mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. / Y. Zhang, X. Zhang, L. Liu, A. Zanchetti // European Heart Journal. – 2011. – Vol.32. – P.1500–1508.