

Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском

Ольга Юрьевна Кореннова^{1,2*}, Светлана Павловна Подольная²,
Екатерина Петровна Приходько², Елена Алексеевна Турушева²,
Снежана Николаевна Старинская², Ирина Александровна Братишко²,
Инна Викторовна Друк¹

¹ Омский государственный медицинский университет
Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12

² Клинический кардиологический диспансер
Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова, 41

Цель. Изучить антигипертензивную эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы. В первой части проведено ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики назначения антигипертензивных препаратов по данным 255 медицинских карт амбулаторных больных с артериальной гипертонией (АГ), перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и стентирование коронарной артерии. Во второй части проведено открытое наблюдательное исследование: методом сплошной выборки включено 69 человек старше 18 лет с перенесенным ОКС со стентированием коронарных артерий, отсутствием достижения целевого уровня артериального давления (АД) на фоне приема свободных комбинаций антигипертензивных препаратов и наличием показаний для назначения рамиприла и амлодипина в виде фиксированной комбинации. Клиническая эффективность изучаемого препарата оценивалась путем анализа данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, оценки приверженности пациента к лечению (тест Мориски-Грина), проведения суточного мониторирования АД (СМАД) в трех исследовательских точках: визит включения, через 4 и через 12 нед после визита включения и назначения препарата.

Результаты. Выявлено, что 42,0% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Поэтому АГ у всех пациентов расценена как ложно-рефрактерная, что явилось основанием для назначения фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ. Через 4 нед терапии отмечена статистически значимое снижение офисного АД с достижением и сохранением к 12-й нед целевого уровня, нормализация к 12-й нед дневной и ночной вариабельности АД у 54,9% пациентов. 78,0% пациентов выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему гипотензивных препаратов, ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Заключение. Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности, амлодипина и рамиприла привело к достижению целевых значений АД к 4 нед терапии и стабильному сохранению антигипертензивного эффекта к 12 нед лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более, чем у половины пациентов. Это, в сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла, позволило значительно улучшить приверженность пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском к назначенному лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертония, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, эффективность, переносимость, приверженность.

Для цитирования: Кореннова О.Ю., Подольная С.П., Приходько Е.П., Турушева Е.А., Старинская С.Н., Братишко И.А., Друк И.В. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с артериальной гипертонией и очень высоким сердечно-сосудистым риском. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(6):840-845. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-840-845

Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination of Amlodipine and Ramipril in Patients with Arterial Hypertension and Very High Cardiovascular Risk

Olga Yu. Korennova^{1,2*}, Svetlana P. Podolnaya², Ekaterina P. Prihodko², Elena A. Turusheva², Snezhana N. Starinskaya², Irina A. Bratishko², Inna V. Druk¹

¹ Omsk State Medical University. Lenina ul. 12, Omsk, 644099 Russia

² Omsk Clinical Cardiology Dispensary. Lermontova bl. 41, Omsk, 644024 Russia

Aim. To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of amlodipine and ramipril in hypertensive patients with very high cardiovascular risk.

Material and methods. A retrospective cohort study of real clinical practice of prescribing antihypertensive drugs according to 255 medical records of outpatient hypertensive patients with a history of acute coronary syndrome (ACS) and coronary artery stenting was performed in the first part. An open observational study was performed in the second part. 69 people older than 18 years with a history of ACS and coronary artery stenting, without reaching the target blood pressure (BP) level while using free combinations of antihypertensive drugs and with indications for a fixed combination of ramipril and amlodipine were included into the study. Analysis of self-monitoring of BP, office BP, daily BP monitoring (ABPM) and patients' adherence to treatment (Morisky-Green test) initially, after 4 and after 12 weeks of taking the fixed combination of ramipril and amlodipine was performed to assess the clinical efficacy of the studied drug.

Results. It was found that 42.0% of patients did not follow the recommendations for regular intake of antihypertensive drugs. So, hypertension of all patients regarded as false-refractory, which was the basis for the prescription of the fixed combination of ramipril and amlodipine in accordance with clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. After 4 weeks of therapy, there was significant decrease in office BP with the achievement and preservation of the target level by the 12th week, normalization to the 12th week of day and night BP variability in 54.9% of patients. 78.0% of patients followed medical recommendations for regular administration of antihypertensive drugs, none of the patients had adverse events.

Conclusion. The use of fixed combinations of drugs, in particular, amlodipine and ramipril as a part of multicomponent therapy in hypertensive patients with very high cardiovascular risk, led to the achievement of target BP by the 4th week of therapy and stable preservation of antihypertensive effect in 12 weeks of treatment as well as gradual normalization of day and night BP variability in more than half of patients. Fixed combination of ramipril and amlodipine allowed to improve adherence of patients to cardiovascular diseases.

Keywords: arterial hypertension, fixed combinations of antihypertensive drugs, efficacy, tolerability, adherence.

For citation: Korenova O.Y., Podolnaya S.P., Prihodko E.P., Turusheva E.A., Starinskaya S.N., Bratishko I.A., Druk I.V. Antihypertensive Efficacy of Fixed Combination of Amlodipine and Ramipril in Patients with Arterial Hypertension and Very High Cardiovascular Risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(6):840-845. (In Russ). DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-840-845

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): korenova@mail.ru

Received / Поступила: 01.11.2018

Accepted / Принята в печать: 16.11.2018

Более 1 млрд людей в мире имеют артериальную гипертензию (АГ). Снижение артериального давления (АД) в 2015 г. предотвратило 10 млн сердечно-сосудистых смертей, 4,9 млн случаев ишемической болезни сердца (ИБС) и 3,5 млн инсультов [1].

При этом среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии, распространенность АГ составляет более 80% [2].

В течение, по меньшей мере, года после перенесенного ОКС пациенты с АГ обречены на полифармацию, что затрудняет проведение адекватной лекарственной терапии [3].

В числе лекарственных препаратов, влияющих на прогноз жизни пациентов, необходимо назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [1], прежде всего, рамиприла, который обладает большой доказательной базой относительно положительного влияния на все этапы сердечно-сосудистого континуума и улучшения прогноза у больных, перенесших ОКС [4-7].

Пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска необходима комбинированная антигипертензивная терапия [1, 8]. Одной из рациональных является комбинация ИАПФ с дигидропиридиновым блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином в связи с 24-часовым эффектом снижения систолического АД (САД) без необходимости корректировать дозу при сочетании с бета-адреноблокатором, метаболической нейтральностью (особенно важно при лечении пациентов с сахарным диабетом и подагрой) [8], а также доказанными антиоксидантными свойствами и способностью уменьшать толщину артериального комплекса интима-медиа [9].

Обсуждая проблему рациональной фармакотерапии АГ, нельзя не остановиться на важном ее аспекте

– низкой эффективности лечения АГ в популяции в достижении целевых значений АД [10]. Это в большей мере объясняется плохой приверженностью больных АГ к лечению [11, 12]. Основным недостатком комбинированной терапии АГ – неудобство приема, его позволяет преодолеть использование фиксированных рациональных комбинаций препаратов, что значительно повышает приверженность больных лечению [13-15].

В связи с вышесказанным в данной работе в состав комбинированной лекарственной терапии больных, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, т.е. пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, была включена фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла [16]. Препарат под торговым наименованием Эгипрес® (ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС») показал свою эффективность и безопасность в ряде исследований, отвечающим принципам медицины, основанной на доказательствах:

- РАМОНА (>6 тысяч пациентов с 1 или 2 степенью АГ низкого или высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний) [17];

- РАМЗЕС (6000 пациентов высокого риска с АГ 1-2 степени в сочетании с метаболическим синдромом и/или сахарным диабетом) [18];

- ГРАНАТ-1 и ГРАНАТ-2 (АГ в сочетании с метаболическим синдромом и АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких [19]).

Однако ни в одно исследование пациенты очень высокого сердечно-сосудистого риска не включались, что и определило актуальность и новизну настоящей научной работы.

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла у пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

Материал и методы

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом, было проведено на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер» в период с 1 июля 2015 г. по 31 декабря 2016 г.

На первом этапе проведено ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики назначения антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии. Проанализировано 255 медицинских карт амбулаторных больных, ежемесячно наблюдавшихся в течение 6 мес после острого коронарного события у врачей-кардиологов Омского кардиодиспансера. У 226 человек (88,6%) был выставлен диагноз эссенциальная АГ. Среди них изучены перечень, дозы назначаемых врачами-кардиологами антигипертензивных препаратов с оценкой эффективности по данным офисного измерения АД.

Для оценки динамики офисного АД, данных самоконтроля и суточного мониторирования АД (СМАД) у пациентов с эссенциальной АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском, обусловленным перенесенным ОКС со стентированием коронарных артерий, при смене свободной комбинированной антигипертензивной терапии на фиксированную комбинацию амлодипина и рамиприла были разработаны критерии включения пациентов в исследование: возраст ≥ 18 лет; отсутствие достижения целевого уровня офисного АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) на фоне приема свободных комбинаций антигипертензивных препаратов; наличие показаний для назначения ИАПФ рамиприла и блокатора медленных кальциевых каналов амлодипина.

Пациенты, не отвечающие хотя бы одному из указанных критериев, в исследование не включались.

В наблюдательное открытое нерандомизированное исследование в соответствии с критериями методом сплошной выборки включено 69 человек (47 [73,4%] мужчин), подписавших добровольное информированное согласие. Медиана возраста пациентов составила 60,5 лет ($V_{0,25}=52,0$; $V_{0,75}=69,0$).

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [1] для достижения целевого уровня АД была проведена коррекция антигипертензивной терапии: назначена фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла в индивидуально подобранных дозах (5/5 или 5/10, или 10/5, или 10/10 мг; Эгипрес®, ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»). Пациенты приобретали лекарственные препараты за счет личных средств.

Клиническая эффективность данной фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла оценивалась в трех исследовательских точках:

1 – визит включения: получение добровольного информированного согласия, оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, соответствия критериям включения в исследование, приверженности пациента к лечению, проведение СМАД, назначение изучаемого препарата;

2 и 3 – визиты, соответственно, через 4 и 12 нед после начала приема фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла: оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости изучаемого препарата, приверженности пациента к лечению.

Данные СКАД оценивались как среднее значение всех измерений АД, выполненных в домашних условиях в течение 3 дней подряд перед визитом включения, с показаниями в утренние (с 6:00 до 9:00) и вечерние (с 18:00 до 21:00) часы. Пациентам предварительно объяснялись правила измерения АД дома: после 5 мин отдыха, сидя с опорой на спину и руку, два измерения с интервалом 1-2 мин. За диагностический порог принималось значение АД более 135/85 мм рт. ст. [1].

Для проведения СМАД использовался суточный монитор артериального давления BPLab, типично запрограммированный для записи АД с интервалами 15 мин днем, 30 мин ночью. Оценка результата проводилась при валидности не менее 70%. Диагностическим порогом АГ считались средние значения АД в течение сут 130/80 мм рт. ст. и более, в течение дня 135/85 мм рт. ст. и более, в течение ночи 120/70 мм рт. ст. и более [1]. Проведена оценка вариабельности АД – среднеквадратическое отклонение значений АД (САД и ДАД) от среднего за день и за ночь. Критические значения вариабельности для САД и в дневные, и в ночные часы составляют 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм. рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4 критических значений [20].

Для оценки приверженности пациента к лечению использован тест Мориски-Грина, состоящий из четырех вопросов с кодированием ответа «да» – 0 баллов, «нет» – 1 балл:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств?
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли Вы следующий прием?

Комплаентными считали пациентов, набравших 4 балла, не комплаентными – менее 3 [21].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. В исследовании применялись методы однофакторного дисперсион-

ного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики Пирсона хи-квадрат (χ^2), достигнутый уровень значимости (p). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался менее 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро-Уилки. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы ($V_{0,5}$), 25-перцентиля ($V_{0,25}$) и 75-перцентиля ($V_{0,75}$). Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, в ходе наблюдения у врачей-кардиологов исходно получали комбинированную медикаментозную терапию по поводу АГ: бета-адреноблокаторы – 100%, диуретики – 21,3%, антагонисты кальция – 69,7%, сартаны – 18,1%, ИАПФ – 72,9%. Имело место широкое назначение свободных комбинаций лекарственных препаратов – ни в одной медицинской карте амбулаторного больного не назначена фиксированная комбинация.

Как было указано ранее (критерий включения пациента в исследование), у всех отсутствовало достижение целевого уровня АД. Уровни АД в 1-й исследовательской точке, по данным СКАД, офисного измерения и СМАД представлены в табл. 1.

При анализе причин отсутствия достижения целевых показателей АД выявлено, что приверженными к лечению по данным опросника Мориски-Грина оказались только 23,0% пациентов, 42,0% пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов: пропускали прием одного

из антигипертензивных препаратов в течение от 1 до 4 дней 72,2% пациентов («забывали», «не купили вовремя», «у меня нормальное АД, зачем еще снижать»).

Через 4 нед терапии отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по данным СКАД, СМАД и офисного измерения (табл. 1).

Через 12 нед отмечена статистически значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходному уровню: медиана офисного уровня САД у пациентов составила 120,0 ($V_{0,25}=115,0$; $V_{0,75}=125,0$) мм рт. ст. ($p=0,001$), медиана уровня ДАД 80,0 ($V_{0,25}=75,0$; $V_{0,75}=85,0$) мм рт. ст. ($p=0,024$).

При этом показатели СКАД, СМАД и офисных измерений АД статистически не отличались от показателей АД во 2-й исследовательской точке (уровень p по всем показателям $>0,05$), т.е. имело место сохранение целевых уровней АД без избыточного снижения.

Необходимо отметить, что исходно у пациентов, включенных в исследование, нормальные показатели вариабельности САД и ДАД встречались лишь у 30,0%. Через 4 нед данный показатель имел нормальные значения у 45,0% респондентов ($p=0,099$). Через 12 нед терапии нормализация дневной и ночной вариабельности АД отмечена у 54,9% пациентов (по отношению к исходному $p=0,0003$).

Что касается приверженности к лечению исследуемой фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в ходе исследования, по данным опросника Мориски-Грина во 2-й исследовательской точке 73,0% ($p=0,0000$ по отношению к исходному), а через 12 нед – 78,0% пациентов выполняли медицинские рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов ($p=0,0000$). При исследовании биохимического анализа крови в ходе исследования у пациентов не было выявлено какой-либо статистически значимой динамики показателей липидного профиля, уровней глюкозы, мочевой кислоты, показателей функциональных проб печени.

В ходе терапии пациентов фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Обсуждение

Практика врачей-кардиологов в части комбинированной медикаментозной терапии по поводу АГ соответствовала актуальным клиническим рекомендациям [1], а также результатам исследований последнего десятилетия под руководством О.Л. Барбараш, С.А. Шальной, С.А. Бойцова и других авторских коллективов [2,8,10,11]. При этом широкое назначение свободных комбинаций лекарственных препаратов кардиологами обусловлено не предпочтениями врачей, не отсутствием компетенций специалистов, а требованием федерального законодательства о выписке

Table 1. Changes in blood pressure levels in patients during the study

Таблица 1. Динамика уровней АД у пациентов во время исследования

Параметр	1 точка (исходно)	2 точка (4 нед)
САД (СКАД), мм рт.ст.	148 (132; 171)	123 (114; 128)**
ДАД (СКАД), мм рт.ст.	90 (90; 112)	74 (68; 83)*
САД (офис), мм рт.ст.	150 (150; 170)	120 (120; 130)*
ДАД (офис), мм рт.ст.	90 (90; 100)	80 (72; 85)*
САДдень (СМАД), мм рт.ст.	148,5 (145; 155)	129 (121; 137)*
САДночь (СМАД), мм рт.ст.	137 (124; 148)	119,5 (112; 133)*
ДАДдень (СМАД), мм рт.ст.	91 (88; 93)	81,5 (75; 84)*
ДАДночь (СМАД), мм рт.ст.	83 (79; 87)	75 (61; 80)*

САД – систолическое артериальное давление,
 ДАД – диастолическое артериальное давление

лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям [22].

Отсутствие достижения целевого уровня АД по данным СКАД, офисного измерения АД, показателей СМАД было обусловлено низкой приверженностью пациентов к лечению. Полученные данные фактически не отличаются от многочисленных исследований по приверженности пациентов к рекомендациям врачей по приему антигипертензивных препаратов (ЭССЕ, ПЕРСПЕКТИВА, др.), в том числе после ОКС [12]. Так, в исследовании РЕЛИФ показано, что 58,2% больных АГ принимают препараты только при повышении АД. Из них 63,6% принимают лекарства не каждый день, 39,7% прекращают лечение после нормализации АД, 32,9% пропускают прием по забывчивости, и только 3,3% не допускают пропусков приема лекарств [18].

Поэтому в настоящем исследовании АГ у пациентов расценена как ложно-рефрактерная. Это, собственно, и потребовало коррекции терапии, в том числе, упрощения схемы лечения путем назначения фиксированной комбинации препаратов, и явилось основанием для назначения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина, в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [1].

Продемонстрированное в исследовании эффективное (достижение целевых уровней САД и ДАД), достаточно быстрое (первые 2-4 нед) снижение повышенного АД, стабильное сохранение эффекта через 12 нед терапии на фоне приема фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла было показано ранее [5,16,17]. Однако у пациентов после перенесенного ОКС, получивших рентгенэндоваскулярное вмешательство, применение фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) было впервые.

Также новыми данными являются результаты о постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД примерно у половины пациентов к 12-й нед терапии. Это важно, так как повышенная вариабельность АД, особенно, ночная, коррелирующая с поражением органов-мишеней и рассматриваемая как фактор риска неблагоприятного прогноза в сочетании с повышенными значениями АД на фоне антигипертензивной терапии, дополнительно свидетельствует о нестойком гипотензивном эффекте препаратов, что показано и в других работах [15,20].

По сравнению с результатами по приверженности к приему фиксированной комбинации амлодипина и

рамиприла полученные в настоящем исследовании данные аналогичны результатам исследований РАМОНА и РАМЗЕС, или чуть хуже данных исследования ГРАНАТ-1. Это ожидаемый результат, вероятно, связанный не только с использованием указанного препарата, но и, собственно, с фактом включения пациента в исследование, проведением углубленного консультирования, объяснением целей и важности достижения целевого уровня АД [14, 15].

Метаболическая нейтральность фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) соответствует инструкции к препарату. Отсутствие в ходе терапии данной фиксированной комбинацией нежелательных явлений связано, с одной стороны, с тем, что пациенты до включения в исследование уже получали ИАПФ и блокаторы медленных кальциевых каналов и не имели побочных эффектов при их приеме. С другой, это свидетельствует о хорошей переносимости именно данной фиксированной комбинации, без развития стандартных или каких-либо дополнительных нежелательных явлений.

Заключение

Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности, амлодипина и рамиприла (Эгипрес®) привело к достижению целевых значений АД к 4 нед терапии и стабильному сохранению антигипертензивного эффекта к 12 нед лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более, чем у половины пациентов. Это, в сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина, позволило значительно улучшить приверженность пациентов с АГ и очень высоким сердечно-сосудистым риском к назначенному лечению.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Эгис, что никоим образом не повлияло на результаты исследования и собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Egis, but it did not affect the study results and the authors' own opinion.

References / Литература

1. Mancia G. Highlights of the August issue. *J Hypertens.* 2018;36:1611-13. doi:10.1097/HJH.0000000000001822.
2. Sumin A.N., Korok E.V., Shcheglova A.V., Barbarash O.L. Comorbidities in Patients with Ischemic Heart Disease: Gender Differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):622-9 (In Russ.) [Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2017;13(5):622-9]. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.

4. Velizhanina I.A., Gapon L.I., Velizhanina E.S., A.V. Use of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension and high or very high cardiovascular risk (OPTIMIST 2 study): results of the noncomparative study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):426-30 (In Russ.) [Велижанина И.А., Гапон Л.И., Велижанина Е.С. Опыт применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2011;7(4):426-30]. doi:10.20996/1819-6446-2011-7-4-426-430.
5. Chesnikova A.I., Koshenskaja I.N., Terentyev. Ramipril efficacy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008;2:41-6 (In Russ.) [Чесникова А.И., Кошенинская И.Н., Терентьев В.П. Эффективность рамиприла у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008;4(2):41-6]. doi:10.20996/1819-6446-2008-4-2-41-46.
6. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Ratova L.G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in focus: ramipril in arterial hypertension. *Sistemnyye Gipertenzii*. 2011;3:5-10 (In Russ.) [Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Ратова Л.Г. В фокусе внимания - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: рамиприл при артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2011;3:5-10].
7. HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol*. 1996;12:127-37.
8. Shalnova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russian Journal of Cardiology*. 2006;4:45-50 (In Russ.) [Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский Кардиологический Журнал. 2006;4:45-50].
9. Pitt B., Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators*. *Circulation*. 2000;102(13):1503-10.
10. Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova YA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechassii Vrach*. 2016;7:17-23 (In Russ.) [Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. от имени участников исследования «ЭССЕ-РФ». Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? Лечащий Врач. 2016;7:17-23].
11. Boytsov S.A., Balanova YA., Shalnova S.A. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2014;13(4):4-14]. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
12. Davidovich I.M., Malay L.N., Kutishenko N.P. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *Clinician*. 2017;11(1):36-44. (In Russ.) [Давидович И.М., Малай Л.Н., Кутишенко Н.П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). Клиницист. 2017;11(1):36-44]. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44.
13. Truhan D.I., Pavlova T.V., Efremushkina A.A. Combined and monotherapy of hypertension in the PERSPEKTIVA program. *Consilium Medicum*. 2014;10:17-22 (In Russ.) [Трухан Д.И., Павлова Т.В., Ефремушкина А.А. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Consilium Medicum. 2014; 16(10):17-22].
14. Morozova T. E., Yudina I. YU. Modern strategy to improve adherence to treatment of patients with arterial hypertension: fixed combinations of drugs. *Consilium Medicum*. 2010;22(1):22-8 (In Russ.) [Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. Consilium Medicum. 2014;10:17-22].
15. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Hyperglycemia in patients with acute coronary syndrome: temporary state of the problem. A scientific statement from the American Heart Association diabetes committee. *Kardiologia*. 2009;49(3):77-85 (In Russ.) [Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Гипергликемия у больных с острым коронарным синдромом: современное состояние проблемы. Научные рекомендации Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца. Кардиология. 2009;49(3):77-85].
16. Polozkov V.I., Tarzimanova A.I. The new fixed combination of amlodipine and ramipril in the treatment of hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):327-32 (In) [Полозков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):327-32]. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-3-327-332.
17. Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(10):1224-8. doi:10.4103/0366-6999.181959.
18. Oganov R.G., Pogosova G.V. RELIPH - Regular Treatment and Prevention - The Key to Improvement of Situation with Cardiovascular Diseases in Russia: Results of a Russian Multicenter Study. Part III. *Kardiologia*. 2008;48(4):46-53 (In Russ.) [Оганов Р.Г., Порогова Г.В. РЕЛИФ - регулярное лечение и профилактика - ключ к улучшению ситуации сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты Российского многоцентрового исследования. Часть III. Кардиология. 2008;48(4):46-53].
19. Martsevich S.Y., Lukina Y.V., Kutishenko E.P. Study of patient's adherence to treatment in metabolic syndrome with the novel combination antihypertension compound of ramipril and amlodipine by the data of observational study GRANAT-1. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(1):67-73. (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2017;16(1):67-73]. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-67-73.
20. Segal R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). *Hypertension*. 2002;39:710-4.
21. Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. State Research Centre for Preventive Medicine. Petrove The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-5 (In Russ.) [Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(1):63-5]. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65.
22. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 20, 2012 No. 1175n "On approval of the procedure for prescribing and prescribing drugs, as well as prescription forms for drugs, the order of registration of these forms, their accounting and storage" [cited by Dec 10, 2018] Available from: <http://base.garant.ru/70404898/> (In Russ.) [Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». [цитировано 10.12.2018] Доступно на: <http://base.garant.ru/70404898/>].

About the Authors

Olga Yu. Korennova – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Svetlana P. Podolnaya – MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Ekaterina P. Prihodko – MD, Head of Department of Medical Rehabilitation, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Elena A. Turusheva – MD, PhD, Head of Day Hospital, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Snezhana N. Starinskaya – Head of Functional Diagnostics Department, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Irina A. Bratishko – MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary

Inna V. Druk – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University

Сведения об авторах:

Кореннова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет; зам. главного врача,

Омский клинический кардиологический диспансер

Подольная Светлана Павловна – врач-кардиолог, Омский клинический кардиологический диспансер

Приходько Екатерина Петровна – зав. отделением медицинской реабилитации, Омский клинический кардиологический диспансер

Турушева Елена Алексеевна – к.м.н., зав. дневным стационаром, Омский клинический кардиологический диспансер

Старинская Снежана Николаевна – зав. отделением функциональной диагностики, Омский клинический кардиологический диспансер

Братишко Ирина Александровна – врач-кардиолог, Омский клинический кардиологический диспансер

Друк Инна Викторовна – д.м.н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, Омский государственный медицинский университет