

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ РАМИПРИЛА И ГИДРОХЛОРТИАЗИДА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ВЫСОКИМ И ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования

И.А. Велижанина*, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова
Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Опыт применения фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ 2): результаты несравнительного исследования

И.А. Велижанина*, Л.И. Гапон, Е.С. Велижанина, А.В. Рудаков, Т.С. Жупанова

Филиал Научно-исследовательского института кардиологии Сибирского отделения РАМН «Тюменский кардиологический центр». 625026, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 2-3 степени с высоким и очень высоким риском сосудистых осложнений при назначении фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида в реальной клинической практике.

Материал и методы. В открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы были включены 427 пациентов с АГ 2 или 3 степени с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигнувших целевого уровня артериального давления (АД) на фоне предшествующей терапии. Пациенты в течение 8 нед получали фиксированную комбинацию рамиприла и гидрохлортиазида. При недостаточном антигипертензивном эффекте увеличивали дозу препарата и/или добавлялся амлодипин. Оценивали достижение целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.), безопасность терапии.

Результаты. Полностью завершили исследование 420 пациентов (98,4%). Через 8 нед у 273 (65%) пациентов терапия была двухкомпонентной в виде фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, у 147 (35%) пациентов – трехкомпонентная терапия (рамиприл, гидрохлортиазид и амлодипин). Целевой уровень АД был достигнут у 408 (97,14%) пациентов, не достигнут у 12 (2,86%) пациентов. Из исследования выбыли 7 человек (4 – из-за нежелательных явлений в виде сухого кашля, 3 – из-за нарушения протокола исследования). Как пациенты, так и врачи отметили хорошую эффективность и переносимость препарата.

Заключение. Результаты антигипертензивной терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида высоко оценили как врачи, так и пациенты. Назначение этой комбинации делает реальным достижение целевого уровня АД у большинства пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированная терапия, фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида.

РФК 2011;7(4): 426–430

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

I.A. Velizhanina*, L.I. Gapon, E.S. Velizhanina, A.V. Rudakov, T.S. Zhupanova

Branch of Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences «Tyumen cardiology center». Melnikajta ul. 111, Tyumen, 625026 Russia

Aim. To evaluate efficacy and safety of treatment with fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension (HT) 2-3 degree and high or very high cardiovascular risk in clinical practice.

Material and methods. Patients with HT 2-3 degree and high or very high cardiovascular risk who had not reached target blood pressure (BP) levels with previous therapy (n=427) were included in open-label non-comparative multicenter phase IV study. Patients were treated with fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide during 8 weeks. The drug dose was increased and/or amlodipine was added in case of insufficient antihypertensive effect. Achievement of the target BP level (<130/80 mmHg) and therapy safety were assessed.

Results. 420 patients (98.4%) completed the study. After 8 weeks 273 (65%) patients had a two-component therapy (fixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide), 147 (35%) patients – triple therapy (ramipril, hydrochlorothiazide and amlodipine). The target BP level was achieved in 408 (97.14%) patients and it was not reached in 12 (2.86%) patients. 7 patients were dropped out from the study: 4 – because of adverse events (dry cough), 3 – due to violation of study protocol. Both patients and doctors considered fixed ramipril and hydrochlorothiazide combination as effective and well tolerable one.

Conclusion. Ramipril and hydrochlorothiazide fixed combination provides an achievement of the target BP level in the most of HT patients.

Key words: arterial hypertension, combination therapy, ramipril and hydrochlorothiazide fixed combination.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(4):426–430

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dr.velizhanina@mail.ru

Сведения об авторах:

Велижанина Ирина Аркадьевна – д.м.н., ст.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, зав. кардиологическим отделением № 2 филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменской кардиологический центр»

Гапон Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, зав. научным отделом клинической кардиологии филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Велижанина Елена Сергеевна – м.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Рудаков Андрей Владимирович – аспирант НИИ кардиологии СО РАМН

Жупанова Татьяна Сергеевна – врач-кардиолог приемного отделения филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди населения в 2009 г. составила 40,8%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания составляет 83–87,1%. Антигипертензивные препараты принимают 69,5% больных АГ, из которых эффективный контроль артериального давления (АД) отмечается только у 23,2% пациентов [1]. Сложившуюся ситуацию нельзя считать удовлетворительной. Одним из путей, способных ее изменить, можно считать применение фиксированных комбинаций. Отмечено, что назначение фиксированных комбинаций может быть первым шагом у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [2]. Признано, что назначение фиксированных комбинаций является самой эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД. Назначение фиксированных комбинаций ле-

карственных препаратов способствует увеличению приверженности лечению у пациентов. Использование фиксированных комбинаций на старте лечения позволяет более быстро достичь контроля АД [3]. По данным исследования ПИФАГОР III, в сравнении с 2002 г. подавляющее большинство врачей предпочитают использовать комбинированную терапию в виде свободных (69%), фиксированных (43%) и низкодозовых (29%) комбинаций. Тем не менее, 28% врачей продолжают применять тактику монотерапии [4,5].

Эксперты Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов рекомендуют практическим врачам в большинстве случаев отдавать предпочтение фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов, содержащим два лекарства в одной таблетке. Отказаться от назначения фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов можно только при абсолютной невозможности ее использования [2].

В последнее время одной из эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов является комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) рамиприла (2,5; 5 мг) и гидрохлортиазида (12,5; 25 мг), имеющих большую доказательную базу [6-12].

Целесообразность назначения данной комбинации несомненна, а сочетание диуретиков и ИАПФ является одной из самых популярных и патогенетически обоснованных комбинаций. Совместное применение ИАПФ и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз препаратов [13].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность терапии АГ 2-3 степени с высоким и очень высоким риском сосудистых осложнений при назначении фиксированной комбинации препаратов рамиприл и гидрохлортиазид в реальной клинической практике.

Материал и методы исследования

Проведено открытое неконтролируемое несравнительное многоцентровое исследование IV фазы. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены Этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В осуществлении исследования принимали участие 82 врача из городов Тюмень, Омск, Челябинск, Пермь, Екатеринбург, Магнитогорск, Курган, которые после его завершения прислали заполненные индивидуальные карты.

Дизайн исследования

Критерии включения в исследование. В исследование были включены пациенты с подтвержденным или впервые установленным диагнозом АГ 2-3 степени с высоким

или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, не достигнувшие целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.) на фоне предшествующей терапии либо не получавшие ранее антигипертензивные препараты.

Диагноз АГ устанавливался на основании клинико-анамнестических данных в соответствии с критериями Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии [2].

Критерии невключения. Пациенты с вторичной (симптоматической) АГ, артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика, любое тяжелое сопутствующее заболевание, участие в другом клиническом испытании в течение предшествующих 3 мес, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ, непереносимость или повышенная чувствительность к ИАПФ, беременность, лактация, вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине, анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами, пациенты с ишемической болезнью сердца.

Продолжительность исследования составила 8 нед. Визиты пациентов осуществлялись исходно, затем через 4 нед и через 8 нед. Всего было 3 визита, в том числе визит включения.

На визите включения при соответствии пациента критериям включения и отсутствии критериев исключения проводились клинико-анамнестическое обследование, оценка факторов риска, поражения органов-мишеней; анализировалось наличие ассоциированных клинических состояний и проводилась оценка суммарного сердечно-сосудистого риска. Осуществлялась фиксация этих данных, а также данных о предшествующей терапии в специальных информационных картах. В соответствии с протоколом проводились физикальное исследование, измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха трехкратно с интервалом в 2 мин, в дальнейшем высчитывалось среднее арифметическое для систолического артериального давления (САД) и для диастолического артериального давления (ДАД). Проводился подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Все пациенты, включенные в исследование, в течение 8 нед получали фиксированную комбинацию рамиприла/гидрохлортиазида (Хартил Д, Egis) в дозе 2,5/12,5 мг или 5/25 мг один раз в сут в течение всего времени наблюдения. Выбор дозы препарата для каждого больного определялся индивидуально в зависимости от исходного уровня АД и достижения уровня целевого АД. Во время исследования пациент не принимал все назначенные ранее гипотензивные препараты. При достижении целевого уровня артериального давления (САД <130 мм рт.ст. и ДАД <80 мм рт.ст.) больной продолжал прием препарата в прежней дозировке. При недостижении целевых цифр АД было возможно изменение дозы препарата (например, перевод па-

циента с дозы 2,5/12,5 мг на дозу препарата 5/25 мг) или добавление к терапии амлодипина (Кардилопин). Каждая коррекция дозы препаратов проводилась после контрольного измерения уровня АД.

На втором визите проводились физикальное обследование, оценка эффективности терапии, коррекция дозы препарата при необходимости, учет нежелательных явлений.

Третий визит завершал исследование. Проводились физикальное исследование, оценка эффективности лечения, оценка проводимого лечения врачами и пациентами.

Исходно и через 8 нед терапии проводилось исследование биохимического анализа крови (исследования уровня калия, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, липидного спектра крови – общего холестерина, триглицеридов).

Было предусмотрено досрочное прекращение исследования в случае отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании, по решению исследователя, при наличии нежелательных эффектов, при нарушении протокола, при неэффективности терапии.

Нежелательные явления, наблюдаемые в ходе исследования, документировали в соответствии с протоколом. Причину прекращения исследования фиксировали в индивидуальной карте.

Параметры эффективности: достижение целевого уровня АД (при наличии высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – ниже 130/80 мм рт.ст.). Учитывалось количество пациентов, достигших целевого уровня АД.

Статистические показатели и анализ. Все параметры анализировались с помощью методов описательной статистики. Для каждого количественного показателя результаты представлены как $M \pm SE$, где M – среднее арифметическое, а SE – стандартная ошибка среднего арифметического. За достоверность различий изучаемых параметров принимали $p < 0,05$. Исходные показатели анализировали в выборке пациентов, включенных в исследование. Динамику САД и ДАД оценивали в выборке пациентов, полностью выполнивших протокол. Для сравнения данных использовали непараметрический критерий Фридмана. Для статистической обработки была использована программа SPSS 10.0 for Windows.

Результаты

В исследование были включены и обследованы в динамике 427 пациентов, обратившиеся за амбулаторно-поликлинической помощью по поводу АГ с недостаточным эффектом от проводимого ранее лечения (не был достигнут целевой уровень АД) либо не получавшие ранее антигипертензивные препараты. Из них 166 мужчин (38,9%) и 261 женщина (61,1%). Средний возраст пациентов составил $56,58 \pm 0,4$ года.

По степени повышения АД основную массу обследованных составляли 260 (60,9%) пациентов с АГ 2 степени, у 167 (39,1%) пациентов была диагностирована АГ 3 степени. По степени риска пациенты распределились следующим образом: большинство составили лица с высоким (риск 3) – 259 (60,7%) пациентов и очень высоким риском (риск 4) – 169 (39,3%) пациентов. Длительность АГ в среднем составила 8,86 лет. Факторы риска, поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния были выявлены у 423 (99,1%) пациентов из всех пациентов, включенных в исследование (табл. 1).

По поводу АГ получали ранее лечение 356 (83,4%) пациентов. Как было указано выше, в исследование были включены пациенты, не достигнувшие целевого уровня АД. Не получал антигипертензивные препараты 71 (16,6%) пациент. Из группы пациентов, получавших ранее антигипертензивное лечение, 239 пациентов получали ранее ИАПФ. Из них 153 (64,02%) пациента получали эналаприл в средней дозе $16,08 \pm 0,40$ мг, 39 (16,3%) – лизиноприл в дозе $12,18 \pm 0,71$ мг, 42 (17,6%) – периндоприл в дозе $5,66 \pm 0,28$ мг, 2 (8%) – фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом, 2 (8%) – каптоприл в дозе $52,5 \pm 0,58$ мг, 1 (4,2%) – фозиноприл в дозе 20 мг/сут.

Бета-блокаторы получали 125 (35,1%) пациентов. Из них получали небиволол 6 (4,7%) пациентов (средняя доза $3,75 \pm 0,56$ мг), 57 (44,9%) – бисопролол (средняя доза $4,78 \pm 0,90$ мг), 2 (1,6%) – карведилол (6,25 мг/сут), 49 (38,6%) – метопролол (средняя доза $51,53 \pm 2,95$ мг), 13 (10,2%) – атенолол (средняя доза $53,85 \pm 3,84$ мг/сут).

Антагонисты кальция среди пациентов с АГ и предшествующей терапией получали 44 (12,4%) пациен-

Таблица 1. Факторы риска, поражение органов-мишеней и ассоциированные клинические состояния у пациентов, включенных в исследование

Параметр	n (%)
Курение	152 (35,6)
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	304 (71,2)
Ожирение	203 (47,5)
Дислипидемия	318 (74,5)
Нарушение толерантности к углеводам	73 (17,1)
Сахарный диабет	9 (2,1)
Гипертрофия миокарда левого желудочка	366 (85,7)
Утолщение интима-медиа общих сонных артерий	208 (48,7)
Микроальбуминурия	59 (13,8)

та, из них 29 (65,9%) – амлодипин (среднесуточная доза $5,21 \pm 0,28$ мг), 15 (34,1%) – нифедипин (среднесуточная доза $38,67 \pm 1,33$ мг).

Диуретики получали 160 (44,9%) пациентов, из них у 109 (68,1%) – индапамид (1,5 мг/сут), 48 (30%) – гидрохлортиазид ($13,37 \pm 0,36$ мг/сут), 3 (1,9%) – спиронолактон.

Из представителей антагонистов рецепторов к ангиотензину II 35 (9,8%) пациентов получали лозартан ($46,43 \pm 1,5$ мг/сут).

Гиполипидемические препараты получали 27 (6,3%) пациентов: 14 (51,85%) – аторвастатин ($17,78 \pm 1,47$ мг/сут), 13 (48,15%) – симвастатин ($22,1 \pm 0,78$ мг/сут). Препараты из группы антиагрегантов (ацетилсалициловую кислоту) получал 41 пациент (11,52% из группы пациентов с предшествующей терапией). Средняя доза препарата составила $88,42 \pm 1,97$ мг/сут.

Пациенты с сахарным диабетом получали индивидуально подобранную сахароснижающую терапию.

Как было указано выше, всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат Хартил Д в дозе 2,5/12,5 мг либо 5/25 мг. На фоне проводимой терапии были получены следующие результаты (см. табл. 2).

Как видно из представленной таблицы, на фоне приема препарата фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида через 4 нед отмечалось снижение уровня систолического и диастолического давления. Эти изменения сохранялись и через 8 нед лечения.

Согласно протоколу исследования, у пациентов в динамике были исследованы некоторые биохимические показатели (уровень общего холестерина, триглицеридов, уровень креатинина и мочевины, показатели мочевины). Не выявлено статистически значимых изменений данных показателей через 8 нед терапии с использованием фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида как в дозе 2,5/12,5 мг, так и в дозе 5/25 мг/сут. Это подтверждает нейтральность действия Хартила Д в отношении показателей липидного обмена, содержания креатинина, мочевины, калия и мочевины.

Полностью завершили исследование 420 (98,4%) пациентов. Из исследования выбыли 7 человек, из них 4 пациента – в связи с нежелательными явлениями в виде сухого кашля, а 3 пациента – в связи с наруше-

ниями протокола исследования.

Через 8 нед терапии 126 (30%) пациентов получали исследуемый препарат в дозе 2,5/12,5 мг, 294 (70%) пациента получали препарат в дозе 5/25 мг. Коррекция дозы в сторону ее увеличения была необходима на 2 визите у 17 (4%) пациентов.

Дополнительное назначение амлодипина (в качестве третьего компонента антигипертензивной терапии) проведено у 147 (34,4%) пациентов. Кардилопин был назначен в дозе 2,5 мг у 33 (22,8%) пациентов, в дозе 5 мг у 92 (62%) пациентов, в дозе 10 мг у 22 (15,2%) пациентов. Препарат был назначен на 2 или на 3 визите (через 4 или 8 нед терапии при уровне АД, превышающем целевые значения).

Через 8 нед у 273 (65%) пациентов терапия была двухкомпонентной в виде фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, у 147 (35%) пациентов – трехкомпонентная терапия: рамиприл, гидрохлортиазид и амлодипин.

Целевой уровень артериального давления был достигнут у 408 (97,14%) пациентов, не достигнут у 12 (2,86%) пациентов.

Проведена оценка эффективности терапии врачами: у 275 (65,5%) пациентов эффект отличный; у 125 (29,8%) пациентов – хороший клинический эффект; у 20 (4,8%) пациентов – эффект удовлетворительный. Переносимость лечения, по мнению врачей, была отличной у 360 (85,7%) пациентов, хорошей у 55 (13,09%) пациентов, удовлетворительной у 5 (1,2%) пациентов.

Переносимость лечения, по мнению пациентов, была отличной у 290 (69%) пациентов, хорошей у 102 (24,3%) пациентов, удовлетворительной у 22 (6,9%) пациентов.

По мнению самих пациентов, у 290 (69,04%) человек эффект был оценен как отличный, у 102 (24,28%) – как хороший, у 22 (6,68%) – как удовлетворительный.

В дальнейшем всем пациентам, достигшим целевого уровня АД ($n=408$; 97,1%), был рекомендован прием препарата Хартил Д в индивидуально подобранных дозах и комбинациях: 131 (32,1%) пациенту в дозе 2,5/12,5 мг/сут, 277 (67,9%) пациентам – 5/25 мг/сут.

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования позволяют оценить эффективность и безопасность фикс-

Таблица 2. Динамика АД у больных АГ 2-3 степени на фоне назначения фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида

Параметр	АГ 2 степени (n=260)			АГ 3 степени (n=167)		
	Исходно	2 визит	3 визит	Исходно	2 визит	3 визит
САД, мм рт.ст.	$153,56 \pm 0,63$	$133,77 \pm 0,69$	$124,01 \pm 0,35^{***}$	$166,11 \pm 1,32$	$139,99 \pm 0,99$	$126,54 \pm 0,55^{***}$
ДАД, мм рт.ст.	$90,99 \pm 0,55$	$81,71 \pm 0,44$	$75,78 \pm 0,31^{***}$	$7,20 \pm 0,69$	$84,52 \pm 0,57$	$77,03 \pm 0,40^{***}$

*** $p < 0,001$ по сравнению с исходным визитом.

сированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида в реальной клинической амбулаторной практике. Полученные результаты, свидетельствующие о клинической эффективности и безопасности комбинации рамиприла и гидрохлортиазида, согласуются с данными других исследователей.

По данным других авторов, использование низких доз тиазидовых диуретиков (12,5–25 мг гидрохлортиазида в сут) в больших рандомизированных исследованиях не сопровождалось ростом числа новых случаев сахарного диабета и повышением величины общего холестерина по сравнению с плацебо [14].

Также были отмечены высокая эффективность и безопасность комбинации рамиприла и гидрохлортиазида при лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом [15], ее метаболическая нейтральность. Подтверждено нефропротективное действие фиксированной комбинации рамиприла и гидрохлортиазида при использовании различных вариантов доз препарата. Отмечены хорошая и отличная переносимость препарата [16].

Авторы, изучающие фиксированную комбинацию лекарственных препаратов, отмечают, что именно такая комбинация двух препаратов является более эффективной при сравнении увеличения доз двух компонентов [17].

Данное исследование имеет определенные ограничения, связанные с его дизайном (наблюдательный характер, отсутствие рандомизации). Для оценки приверженности и эффективности были использованы субъективные методы оценки терапии врачами и па-

циентами. В то же время, результаты исследования не только позволяют оценить ситуацию в динамике, но и могут быть использованы при планировании масштабных контролируемых рандомизированных исследований у различных популяций пациентов в реальной клинической практике.

Заклучение

Таким образом, комбинированный препарат Хартил Д — фиксированная комбинация рамиприла и гидрохлортиазида — является высокоэффективным антигипертензивным средством, объединяющим достоинства препарата из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента рамиприл и тиазидового диуретического препарата гидрохлортиазид. По данным проведенного исследования, препарат не влиял на показатели липидного, углеводного обмена, содержание креатинина, мочевины и мочевой кислоты, что подтверждает целесообразность его применения у пациентов с метаболическими нарушениями. Отмечены хорошая переносимость препарата и высокая приверженность лечению со стороны пациентов.

Сочетание высокой эффективности компонентов, составляющих комбинированный препарат, удобства применения (учитывая фиксированную комбинацию составляющих) и возможности назначения различных доз позволяет надеяться на его широкое применение в реальной клинической практике и достижение целевого уровня артериального давления у большинства пациентов.

Литература

- Shal'nova S., Kukushkin S., Monoshkina E., Timofeeva T. Arterial hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12; 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Моношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12; 39-42).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMsAH and RSCC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(6) приложение 2: 1-32).
- Kobalava Z.D., Kotovskaya J.V. Implication of the fixed combinations in the hypertension treatment. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(4): 550-557. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Место комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций в лечении артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*; 6(4): 550 – 557).
- Leonova M.V., Belousov D.Yu., analysis Group of PIFAGOR study. The first Russian pharmacoepidemiological study of hypertension. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2002; 3: 47-53. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое Российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. *Качественная клиническая практика* 2002; 3: 47-53).
- Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteynberg L.L., analysis Group of PIFAGOR study. Analysis of the medical practice of antihypertensive therapy in Russia (according to a study PУTHAGOR III). *Farmateka* 2009; 12: 98-103. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Анализ врачебной практики проведения антигипертензивной терапии в России (по данным исследования ПИФАГОР III). *Фарматека* 2009; 12: 98-103).
- Wright J.T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-2431.
- Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11 100 patients. The clinical Altace Real World Efficacy (CARE) Investigators. *Clin Ther* 1996; 18(4): 658-70.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palu C. et al. Ramipril cardioprotective evaluation study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens* 1995; 13: 1325-1334.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Lüders S., Schrader J., Berger J. et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-

converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008; 26(7): 1487-96.

- ALLHAT Officers and Coordinators for The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.
- Law M., Waid N., Morris J., Jordan R. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326(7404): 1427.
- Chazova I.E., Ratova L.G. Combination therapy of hypertension. In: Chazov E.I., Chazova I.E., editors. *Guidelines for hypertension*. Moscow: Media Medika; 2005; 655–677. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. В: Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. *Руководство по артериальной гипертензии*. М: Медиа Медика; 2005; 655–677).
- Psaty B., Lumley T., Furberg C. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003; 289; 2534-44.
- Kolos I.P., Martynyuk T.V., Safaryan A.S. et al. The study of efficacy of angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril and its combination with hydrochlorothiazide in patients with hypertension and overweight: the KHARIZMA study. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 2; 65-71. Russian (Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором ангиотензин-превращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлортиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 2; 65-71).
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Nebieridze D.V. et al. Comparative efficacy of different doses of fixed combinations of ramipril and hydrochlorothiazide. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010; 9(4); 25-31. Russian (Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлортиазида. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(4); 25-31).
- Fomin V.V., Moiseev S.V. Ramipril D is the fixed combination of antihypertensive drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2010; 19(4) 62-66. Russian (Фомин В.В., Моисеев С.В. Рамиприл Д — фиксированный комбинированный антигипертензивный препарат. *Клиническая фармакология и терапия* 2010; 19(4): 62-66).

Поступила 27.07.2011
Принята в печать 11.08.2011