

Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида

Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А. от имени рабочей группы

Рабочая группа: Арутюнов Г. П., Боровкова Н. Ю., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Мальчикова С. В., Михин В. П., Нечаева Г. И., Остроумова О. Д., Рипп Т. М., Чумакова Г. А., Шапошник И. И., Якусевич В. В.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, рамиприл, индапамид.

Отношения и деятельность: нет.

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова; руководитель НИО артериальной гипертензии; директор Института трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Либис Р. А. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, Оренбург, ORCID: 0000-0003-0130-990X, ResearcherID: O-9193-2015, Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-6645-2515, ResearcherID: K-9721-2018, Боровкова Н. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, ORCID: 0000-0001-7581-4138, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Гринштейн Ю. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0002-4621-1618, ResearcherID: M-4091-2014, Дупляков Д. В. — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, НИИ кардиологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, директор, Самара, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: N-9262-2015, Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации, ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва, ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Мальчикова С. В. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, ORCID: 0000-0002-2209-9457,

Михин В. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО Курский ГМУ Минздрава России, Курск, ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Остроумова О. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-0795-8225, Рипп Т. М. — д.м.н., в.н.с., ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Чумакова Г. А. — д.м.с., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, Барнаул, ORCID: 0000-0002-2810-6531, ResearcherID: L-5677-2015, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015, Якусевич В. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Ярославский ГМУ Минздрава России, Ярославль, ORCID: 0000-0003-2667-5893, ResearcherID: D-1950-2018.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ratova_lg@almazovcentre.ru

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, АК — блокаторы кальциевых каналов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ишемическая болезнь сердца, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОИМ — острый инфаркт миокарда, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированные клинические исследования, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, RR — относительный риск.

Рукопись получена 11.03.2020

Рецензия получена 16.03.2020

Принята к публикации 17.03.2020



Для цитирования: Конради А. О., Недогода С. В., Недошивин А. О., Ратова Л. Г., Либис Р. А., Арутюнов Г. П., Боровкова Н. Ю., Галявич А. С., Гринштейн Ю. И., Дупляков Д. В., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Мальчикова С. В., Михин В. П., Нечаева Г. И., Остроумова О. Д., Рипп Т. М., Чумакова Г. А., Шапошник И. И., Якусевич В. В. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3782.
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782

Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide

Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Libis R. A. on behalf of the working group

Working group: Arutyunov G. P., Borovkova N. Yu., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Malchikova S. V., Mikhin V. P., Nechaeva G. I., Ostroumova O. D., Ripp T. M., Chumakova G. A., Shaposhnik I. I., Yakusevich V. V.

Key words: hypertension, fixed-dose combination, ramipril, indapamide.

Relationships and Activities: not.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, ResearcherID: O-9193-2015, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, ResearcherID: K-9721-2018, Borovkova N. Yu. ORCID: 0000-0001-7581-4138, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Grinshtein Yu. I. ORCID: 0000-0002-4621-1618, ResearcherID: M-4091-2014, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: O-5547-2014, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0002-6453-2976, ResearcherID: N-9262-2015, Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Malchikova S. V. ORCID: 0000-0002-2209-9457, Mikhin V. P. ORCID: 0000-0002-5398-9727, ResearcherID: G-4776-2013,

Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ripp T. M. ORCID: 0000-0001-5898-0361, ResearcherID: P-6586-2015, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531, ResearcherID: L-5677-2015, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015, Yakusevich V. V. ORCID: 0000-0003-2667-5893, ResearcherID: D-1950-2018.

Received: 11.03.2020 **Revision Received:** 16.03.2020 **Accepted:** 17.03.2020

For citation: Konradi A. O., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Ratova L. G., Libis R. A., Arutyunov G. P., Borovkova N. Yu., Galyavich A. S., Grinshtein Yu. I., Duplyakov D. V., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Malchikova S. V., Mikhin V. P., Nechaeva G. I., Ostroumova O. D., Ripp T. M., Chumakova G. A., Shaposhnik I. I., Yakusevich V. V. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3782. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782

Артериальная гипертензия (АГ), несмотря на имеющиеся достижения в борьбе с ней, является одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у взрослых [1, 2]. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30–45% [3]. В Российской популяции среди мужчин в возрасте 25–65 лет распространенность АГ несколько выше (в некоторых регионах она достигает 47%), тогда как среди женщин распространенность АГ ~40% [4]. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [3]. Согласно прогнозу, распространенность АГ будет расти во всем мире, и к 2025г число пациентов с АГ увеличится на 15–20%, достигнув 1,5 млрд [5], что связано с увеличением продолжительности жизни и ростом факторов риска. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором развития преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей и более чем 200 млн случаев инвалидности в мире [1, 2]. Уровень систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [2]. Между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь. Эта связь начинается с относительно низких значений — 110–115 мм рт.ст. для САД и 70–75 мм рт.ст. для диастолического АД [7].

Современные требования к антигипертензивной терапии включают в себя снижение АД до целевого

уровня, обеспечение протективного действия на органы-мишени и уменьшение числа сердечно-сосудистых событий, что достигается воздействием на ряд нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС), симпато-адреналовую системы и т.д.), ответственных за развитие органных нарушений [6]. К числу основных 5 классов антигипертензивных препаратов относятся: ингибиторы АПФ (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-блокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК) и диуретики (тиазидные — гидрохлоротиазид, и тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид). Однако многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Метаанализ >40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии — возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может лежать в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости лечения. Комбинированная терапия позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям антигипертен-

зивные препараты (АГП). К ним относятся: иАПФ+диуретик; БРА+диуретик; иАПФ+АК; БРА+АК, дигидропиридиновый АК+ББ, АК+диуретик, ББ+диуретик. У 15-20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании трёх препаратов. В этом случае используется комбинация из 4 и более АГП. Блокаторы РААС — ИАПФ и БРА — являются наиболее часто используемыми классами антигипертензивных препаратов, обладающие сходной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности как по сравнению друг с другом, так и по сравнению с другими классами АГТ [7-10] и именно эти препараты назначаются в составе комбинированной терапии у большинства больных с АГ [6].

Место рамиприла у пациентов с АГ

Ингибиторы АПФ являются эффективными препаратами для лечения пациентов с АГ, снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ. Однако не все иАПФ одинаково эффективно контролируют АД и улучшают прогноз у пациентов с АГ. ИАПФ, как и многие другие классы препаратов, применяемые для лечения пациентов с АГ, при одинаковом механизме действия различаются по фармацевтическим и фармакокинетическим параметрам. Это обуславливает различия клинических эффектов при их применении. Наличие “класс-эффекта” у иАПФ можно предположить, т.к. эффекты иАПФ обусловлены влиянием на РААС в виде подавления превращения ангиотензина I в ангиотензин II за счет действия на АПФ, что сопровождается уменьшением вазоконстрикции, активности симпатической нервной системы и выраженности трофических эффектов ангиотензина II на сердце и сосуды [11] и подавления деградации брадикинина, обладающего вазодилатирующими свойствами. Однако наличие класс-эффекта по всем клинически важным характеристикам не подтверждается РКИ.

Среди иАПФ можно выделить рамиприл, который обладает превосходными терапевтическими качествами по сравнению с большинством других доступных иАПФ [12-17]. Рамиприл содержит в своем составе карбоксильную группу. Это длительно действующее липофильное пролекарство, которое в печени превращается в активно действующее вещество рамиприлат. По способности блокировать активность АПФ в плазме крови рамиприл может считаться одним из наиболее мощных иАПФ [18]. Все иАПФ влияют на активность АПФ плазмы крови, но рамиприл относят к немногочисленной группе ингибиторов АПФ, которые способны подавлять активность тканевого АПФ у человека [19-21].

Рамиприл длительно действующее липофильное пролекарство, он достигает максимальной концентрации в крови примерно через 1-2 ч, рамиприлат

через 2-4 ч после приема, время полувыведения из плазмы составляет 5 ч и 13-17 ч [18], соответственно, тканевого рамиприлата >50 ч, поэтому продолжительность его действия при однократном приеме 24 ч [18, 22, 23]. Биодоступность рамиприла равна 44-66% и не зависит от сопутствующего приема пищи, хотя скорость абсорбции при этом снижается [22, 24, 25]. После абсорбции рамиприл подвергается довольно выраженному метаболизму первого прохождения в печени, в результате которого образуются как активные, так и неактивные его метаболиты. За счет расщепления эфирной группы (в основном осуществляющееся в печени) происходит превращение рамиприла в его активный двухосновный метаболит рамиприлат. Способность активного метаболита рамиприлата к подавлению активности АПФ в 6 раз превышает таковую самого рамиприла. Рамиприл имеет как печеночный (60%), так и почечный (40%) пути выведения, что дополнительно увеличивает безопасность лечения пациентов, имеющих нарушения работы печени и/или почек. При приеме рамиприла 1 раз/сут. устойчивая концентрация рамиприлата в плазме крови достигается после приема 4-й дозы и не меняется в дальнейшем [26].

Клиническая эффективность применения рамиприла при артериальной гипертензии подтверждена многочисленными РКИ. Прием рамиприла в виде монотерапии в дозе 2,5-10 мг/сут. приводил к эффективному снижению как систолического, так и диастолического АД, а также достижению желаемого уровня АД у 50-70% больных [24, 27-29]. В тех случаях, когда монотерапия рамиприлом не приводила к достаточному снижению АД, антигипертензивный эффект можно значительно увеличить за счет сочетанного приема с диуретиками или другими АГП [30-33]. Результаты нескольких исследований свидетельствуют об эффективности применения рамиприла для уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Применение рамиприла по сравнению с плацебо в течение 4 лет у 506 больных с высоким риском осложнений ССЗ, но в отсутствие высокого уровня АД в среднем приводило к уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка на $2,02 \text{ г/м}^2$ ($p=0,02$) [34]. Применение рамиприла в дозе 2,5-20,0 мг/сут. в течение 3 мес. после острого инфаркта миокарда (ОИМ) приводило к выраженному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с 90 ± 25 до $77 \pm 21 \text{ г/м}^2$ ($p < 0,0005$) [35]. Прием рамиприла по 5 мг/сут. по сравнению с плацебо в течение 6 мес. в исследовании, включавшем 38 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с нормальным уровнем АД в отсутствие альбуминурии и ГЛЖ, приводил к статистически значимому снижению ММЛЖ на $11,9 \text{ г/м}^2$ при 95% ДИ от 0,7 до $23,1 \text{ г/м}^2$ ($p=0,037$). Причем ММЛЖ уменьшалась независимо от снижения уровня АД [36].

Эффективность лечения рамиприлом доказана у пациентов с сердечной недостаточностью и/или инфарктом миокарда (ИМ). В исследовании HEART (Healing and Early Afterload Reducing Therapy) [37], включавшем 352 больных с передним ОИМ сравнивали безопасность и эффективность раннего (в течение 1-14 сут. от начала симптомов ОИМ) и отсроченного (в течение 14-90 сут. от начала симптомов ОИМ) начала применения рамиприла для предупреждения отрицательной динамики показателей площади левого желудочка (ЛЖ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ, оцениваемых с помощью эхокардиографии в полной дозе (по 10 мг/сут.) и низкой дозе рамиприла (по 0,625 мг/сут.). Было установлено, что, в отличие от отсроченного начала приема рамиприла, раннее начало его применения при ОИМ приводит к уменьшению ремоделирования ЛЖ и к увеличению ФВ ЛЖ [37].

Известно, что развитие сердечной недостаточности (СН) при ОИМ следует считать неблагоприятным прогностическим фактором даже в тех случаях, если признаки СН проходят в течение 24 ч. Влияние приема рамиприла в такой ситуации изучали в многоцентровом РКИ AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [38], включавшем 2006 больных с признаками СН после развития ОИМ. На 3-10 сут. от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы приема рамиприла или плацебо. Прием рамиприла начинали с дозы 1,25 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением до 5 мг 2 раза/сут. В группе рамиприла отмечалось статистически значимое снижение относительного риска (RR) смерти на 27% (RR=0,73 при 95% ДИ от 11 до 40%; $p=0,002$) и частоты развития других неблагоприятных клинических исходов [38]. Возможность длительного сохранения достигнутого эффекта применения рамиприла, отмеченная в исследовании AIRE доказана в обсервационном исследовании AIREX (AIRE Extension) [39], в которое были включены 603 участника основного исследования AIRE, наблюдавшиеся дополнительно еще в течение 3 лет.

В исследовании APRES (Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study) [40] изучали эффективность применения рамиприла по сравнению с плацебо у больных, у которых выполнялась реваскуляризация миокарда, что чрезвычайно актуально в настоящее время. В исследование были включены 159 больных с ФВ ЛЖ от 30 до 50% после коронарного шунтирования или ангиопластики коронарных артерий. Применение рамиприла приводило к статистически значимому снижению основного комбинированного показателя смертности от заболевания сердца, частоты развития ОИМ или развития клинических признаков СН на 58% (при 95% ДИ от 7 до 80%; $p=0,031$). Причем эффективность применения рамиприла оставалась статистически значимой как у больных с ФВ <40%, так и выше этого уровня, а также независимо от типа выполняемого вмешательства.

Рамиприл (исследование HOPE, >9 тыс. пациентов высокого и очень высокого риска) и периндоприл (исследование EUROPA) являются единственными ингибиторами АПФ, для которых доказана способность профилактики сердечно-сосудистых событий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Исходно средний уровень АД при включении пациентов в исследование HOPE составил $139\pm 20/79\pm 11$ мм рт.ст. и соответствовал высокому нормальному АД. В группе рамиприла АГ в анамнезе отмечалась у 47,6% больных. Через 4 года после завершения включения больных исследование было прекращено на 2 года раньше запланированного срока, поскольку при повторном проведении анализа промежуточных результатов были выявлены статистически значимые преимущества применения рамиприла по сравнению с плацебо.

На фоне применения рамиприла наблюдалось достоверное снижение неблагоприятных клинических исходов: ИМ, инсульт или смерть от осложнений ССЗ на 22%; всех случаев инсульта на 32%; фатального инсульта на 61%; общей смертности на 17%; смертности от ССЗ на 25%; смертности от ИМ на 20%. Положительное влияние лечения рамиприлом на риск развития ССО не зависел от наличия или отсутствия СД, АГ, заболеваний почек; пола и возраста. Лечение рамиприлом было эффективно у пациентов с ИБС или перенесенным ОИМ. Следует отметить, что применение рамиприла по сравнению с плацебо приводило к снижению частоты развития новых случаев СД. Таким образом, результаты исследования HOPE впервые свидетельствовали о том, что применение иАПФ рамиприла по сравнению с плацебо снижает смертность от осложнений ССЗ, частоту развития ОИМ и инсульта у больных с высоким риском развития ССО и смерти от них [41].

Результаты исследования HOPE, доказавшие положительное влияние рамиприла на прогноз у больных с ССЗ, в последующем были подтверждены данными, полученными в ходе применения других иАПФ. В частности, результаты исследования EUROPA [42] свидетельствовали о том, что при стабильном течении ИБС без признаков СН прием периндоприла в дозе 8 мг/сут. приводил к статистически значимому снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель (смертность от ССЗ, частота развития не смертельного ОИМ или остановка кровообращения с успешной реанимацией) на 20%. В исследование HOPE и EUROPA отмечалось примерно одинаковое снижение RR развития ИМ на 20% и 22%, соответственно. Однако, несмотря на почти одинаковое снижение RR развития клинических исходов, снижение абсолютного риска было более выраженным в исследовании HOPE по сравнению с исследо-

ванием EUROPA. Для значимых клинических исходов снижение абсолютного риска было равно 3,8% и 2,0%, соответственно, а для ОИМ 2,4% и 1,4%. Таким образом, число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, рассчитанный для основного показателя в исследованиях HOPE и EUROPA, было равно 26 и 50 пациентов, а для ИМ 42 и 71 пациентов. То есть для предотвращения развития 1 неблагоприятного клинического исхода необходимо лечить рамиприлом почти в 2 раза меньшее число больных, чем периндоприлом.

После публикации результатов исследования HOPE существенно изменилась тактика применения иАПФ. В частности, в Канаде в провинции Онтарио частота применения рамиприла возросла более чем на 400% [43]. К сожалению, в России значимого увеличения частоты назначения рамиприла не произошло, и врачи продолжают назначать другие иАПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого риска.

Экономическая эффективность применения рамиприла была доказана у больных с низким, средним и высоким сердечно-сосудистым риском [44]. Анализ основывался на информации о стоимости лечения больных в Великобритании и результатах исследования HOPE, исходя из данных которого предполагаемый риск смерти в течение 1 года в группах низкого, среднего и высокого риска достигал 1,00, 2,44 и 4,50%, соответственно. Экономическую эффективность оценивали по стоимости 1 года спасенной жизни при использовании рамиприла в течение 5 лет. Результаты анализа свидетельствовали о том, что стоимость 1 года спасенной жизни при лечении рамиприлом в течение 5 лет в группах низкого, среднего и высокого риска была £36 тыс., £13 тыс. и £4 тыс., соответственно, а в течение 20 лет терапии £5300, £1900 и £100, соответственно, что свидетельствовало о высокой экономической эффективности применения рамиприла у больных с разным риском смерти от ССО. Такая стоимость 1 года спасенной жизни по современным критериям считается высоко экономически эффективной. Считается, что экономическая эффективность рамиприла у лиц, имеющих средний риск развития осложнений ССЗ, сопоставима с таковой статинов [44]. Результаты еще одного анализа [45], основанного на данных о применении рамиприла в течение 4 лет у 9 тыс. больных с высоким риском развития ССО, но ФВ ЛЖ >40%, свидетельствовали о снижении общих расходов на лечение за счет терапии, которое достигало \$871 тыс. То есть тактика лечения, основанная на применении рамиприла у таких больных, позволяла экономить общие

расходы на лечение. Результаты фармакоэкономического анализа, основанного на результатах исследования AIRE, также свидетельствовали о высокой экономической эффективности применения рамиприла у больных с ОИМ и признаками СН [46], стоимость 1 спасенной жизни за счет применения рамиприла через 1, 2 и 3,8 года составила \$4290, \$2358 и \$1837, соответственно, что соответствует об очень высокой экономической эффективности.

Среди всех иАПФ рамиприл имеет наибольшую доказательную базу. Лечение рамиприлом приводит к значимому гипотензивному эффекту у больных АГ. Эффективность применения рамиприла была подтверждена у больных, находящихся на разных этапах развития сердечно-сосудистого и сердечно-почечного континуума. Рамиприл единственный иАПФ, для которого в ходе выполнения крупного РКИ была доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, достигших нормального уровня глюкозы в крови. Следует особо отметить высокую эффективность применения рамиприла для снижения риска инсульта, причем этот эффект рамиприла более выражен, чем у других иАПФ. Эффективность применения рамиприла, выявленная в РКИ, была подтверждена и при длительном наблюдении за участниками этих исследований, при открытом приеме рамиприла. Лечение рамиприлом пациентов с АГ во многих случаях оказывается не только эффективным, но и экономически выгодным.

Место индапамида у пациентов с АГ

Диуретики были самыми популярными препаратами для лечения гипертонии >30 лет, начиная с момента их клинического использования в 1957г [47]. Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии. Их эффективность в предотвращении ССО и смертности подтверждена в РКИ и метаанализах [48]. Диуретики более эффективно предотвращают СН, чем другие классы препаратов [8]. В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, хотя их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Недавний метаанализ плацебо-контролируемых РКИ показал сходные эффекты трех типов диуретиков на сердечно-сосудистые исходы [48]. Таким образом, при отсутствии прямых сравнительных исследований и, с учетом того, что гидрохлортиазид является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, индапамида и хлорталидона [6]. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасно-

сти, чем блокаторы РААС [48, 49]. Они могут способствовать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. Недавно проведенные исследования показали, что снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [50]. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин, а при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин препараты становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики. Однако низкие дозы диуретиков, особенно в сочетании с блокаторами РААС, необходимы для наилучшего соотношения эффективности и безопасности антигипертензивной терапии [6]. Таким образом, диуретики остаются первой линией терапии у пациентов с АГ.

Индапамид является тиазидоподобным сульфонамидным диуретиком, специально разработанным для лечения АГ. Его антигипертензивная эффективность была доказана в большом числе РКИ как по сравнению с плацебо, так и другими АГП [51-54]. Индапамид в отличие от других диуретиков, метаболически нейтрален и не оказывает отрицательного влияния на липидный [55] и углеводный обмен [56]. Индапамид, диуретик со свойствами АК, обладает двойным действием, вследствие чего оказывает как быстрый, так и долговременный антигипертензивный эффекты. Быстрый эффект обусловлен натрийуретическим действием, характерным для представителей класса диуретиков. Долговременный антигипертензивный эффект уникален именно для индапамида и характеризуется прямым вазодилатирующим действием за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышения синтеза простагландина в сосудистой стенке и простагландина E2 (ПГЕ2) в почках и подавления синтеза эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [57]. Индапамид оказывает антигипертензивное действие в дозах, не обладающих выраженным диуретическим эффектом, а в высоких дозах не влияет на степень снижения АД, несмотря на увеличение диуреза.

Индапамид в дозе 1,5 мг показал сопоставимую антигипертензивную эффективность с гидрохлоротиазидом 25 мг или амлодипином 5 мг [58]. Метаанализ сравнения антигипертензивной эффективности индапамида в дозе 1,5 мг с другими АГП в виде монотерапии у пациентов с АГ показал, что индапамид более эффективно снижает САД (-22,2 мм рт.ст.) и одинаково эффективно снижает диастолическое АД (-11,7 мм рт.ст.) [59]. Для индапамида доказано выраженное органопротективное действие и способность снижать сердечно-сосудистый риск. Например, индапамид более эффективен, чем эналаприл

в дозе 20 мг по уменьшению ГЛЖ [60], и равен эналаприлу в снижении микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД 2 типа [61]. Индапамид продемонстрировал способность значительно снижать избыточную вариабельность АД [62] и жесткость артерий, уменьшая скорость пульсовой волны и центральное АД [63].

Способность индапамида положительно влиять на жесткие конечные точки продемонстрировали исследования PROGRESS и HYVET. В исследовании PROGRESS индапамид использовался в качестве дополнительной терапии, его добавление к иАПФ привело к значимому снижению частоты повторных инсультов на 43% по сравнению с приемом плацебо [64]. В исследовании HYVET у больных АГ в возрасте старше 80 лет впервые показана возможность достоверного снижения числа смертельных и несмертельных инсультов на 30%, смертельной и несмертельной СН — на 64%, смертельных инсультов — на 39%, общей смертности — на 21%; имеет выраженную тенденцию к снижению сердечно-сосудистой и некардиальной смертности, смертности от ИБС, ХСН [65].

В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, несмотря на то, что их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. В ряде исследований (ALLHAT, INSIGHT, ALPINE, ASCOT, PHYLLIS, CROSS, MEDICA) было убедительно показано, что применение тиазидных диуретиков сопровождается повышением уровня глюкозы крови; повышением уровня мочевого кислоты; повышением уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижением липопротеидов высокой плотности; ухудшением гломерулярной фильтрации; усилением инсулинорезистентности; активацией симпато-адреналовой системы. То есть имеет место появление или усиление компонентов метаболического синдрома. При этом у подавляющего числа пациентов с АГ и ожирением имеется инсулинорезистентность, что приводит к более раннему поражению органов-мишеней, обусловленному гипертензией. Принципиальное отличие между тиазидными диуретиками и индапамидом имеется в отношении развития инсулинорезистентности. Доказано ее усиление при лечении гидрохлоротиазидом, в то время как индапамид отрицательного влияния на инсулинорезистентность не оказывает [66, 67]. Индапамид характеризуется меньшей частотой развития умеренного снижения уровня калия в сыворотке крови, не влияет на метаболизм липидов. Еще один частый побочный эффект при лечении диуретиками это повышение уровня мочевого кислоты — гиперурикемия. Данные о влиянии индапамида на уровень мочевого кислоты сильно варьируют. В нескольких исследованиях было выявлено даже снижение ее уровня. Но ни в одном из исследований не было выявлено

повышения более чем на 50 мкмоль/л. Поэтому подагра и бессимптомная гиперурикемия являются абсолютным противопоказанием к назначению гидрохлоротиазида и хлорталидона и только относительным противопоказанием для индапамида [6].

Гидрохлоротиазид в настоящее время является наиболее широко назначаемым диуретиком в комбинации антигипертензивных препаратов, но в последнее время его использование в качестве препарата первого выбора в составе комбинированной терапии у пациентов с АГ было предметом серьезных дискуссий. Фактически индапамид является первым и единственным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ с учетом ассоциированных с ней факторов риска и обладает большей метаболической нейтральностью. Индапамид следует считать диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом — обоснованный рекомендациями выбор для пациентов с АГ

Клинические рекомендации “Артериальная гипертензия у взрослых” 2019г всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендуют комбинацию антигипертензивных препаратов, предпочтительно, фиксированную комбинацию, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и диуретик или дигидропиридиновый АК [68-72]. Сложный вопрос выбора между комбинациями блокатора РААС с диуретиком или дигидропиридиновым АК можно решить назначением фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом в силу наличия у индапамида прямого вазодилатирующего действия за счет блокирования медленных кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, подобного дигидропиридиновым АК. Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом — Консилар Д24 полностью отвечает требованиям рекомендаций к антигипертензивным препаратам, и позволяет реализовать положительные эффекты двух разных комбинаций — блокатора РААС с диуретиком и блокатора РААС с дигидропиридиновым АК.

Комбинация иАПФ с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций АГП. Совместное применение иАПФ и диуретиков позволяет расширить круг пациентов, достигших целевого уровня АД, и повысить эффективность этой комбинации у пациентов с нормо- и гипорениновой формами АГ. ИАПФ предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей за счет стимуляции выработки альдостерона при действии диуретиков, способствуя обратному всасыванию

калия, теряемому при назначении диуретиков. Совместное применение иАПФ и диуретиков способствует усиленному выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Снижение доз иАПФ и диуретика в фиксированной комбинации происходит не только без потери, но даже с увеличением антигипертензивного эффекта и снижением частоты возникновения побочных эффектов.

Консилар Д24 это рациональная комбинация АГП — высокоэффективного иАПФ рамиприла и тиазидоподобного диуретика индапамида. Его отличает следующее:

- близкие фармакокинетические показатели рамиприла и индапамида, что особенно важно для фиксированных комбинаций;
- простота назначения и процесса титрования дозы, повышающая приверженность пациентов лечению;
- взаимное потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в комбинированную лекарственную форму, за счет разнонаправленности антигипертензивного эффекта входящих в нее компонентов, что приводит к увеличению процента пациентов, достигших целевого уровня АД;
- уменьшение частоты возникновения побочных эффектов за счет особенностей препаратов, входящих в эту комбинацию; возможности использования небольших доз в составе комбинации; взаимной нейтрализации их побочных эффектов;
- метаболическая нейтральность;
- усиление органопротективных свойств и потенцирование снижения риска серьезных ССО, таких как инсульт, инфаркт, сердечно-сосудистая и общая смертность;
- уменьшение стоимости лечения за счет того, что цена комбинированных препаратов меньше, чем стоимость компонентов, выписываемых врачом отдельно; производства препарата Российской компанией в Санкт-Петербурге.

Применение фиксированной комбинации рамиприла с индапамидом у пациентов с АГ

Консилар Д24 первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида и иАПФ рамиприла для лечения пациентов с АГ. К выбору АГП необходимо подходить с особым вниманием. При выборе должно быть учтено множество факторов: демографические характеристики (пол и возраст пациента); наличие поражения органов, обусловленного гипертензией (почек, сердца, головного мозга, сосудов); сопутствующих ССЗ (СН, ИБС, инсульта и т.д.), СД; метаболического синдрома; профилактика конверсии пациента в высокий сердечно-сосудистый риск; необходимость специфической профилактики развития СН, ОИМ, инсульта и т.д.

Оба препарата, входящие в состав фиксированной комбинации, продемонстрировали в РКИ выраженный антигипертензивный эффект и органопротективные свойства, способны уменьшать ММЛЖ, оказывают нефропротективный эффект, в т.ч. и у пациентов с сахарным диабетом. Применение как рамиприла, так и индапамида эффективно снижает риск развития и прогрессирования ХСН, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Для рамиприла доказана способность снижать риск развития ИМ, в т.ч. фатального, внезапной остановки сердца, реваскуляризации, диабетических осложнений. Среди всех иАПФ рамиприл имеет наибольшую доказательную базу. Эффективность применения рамиприла была подтверждена у больных на разных этапах развития сердечно-сосудистого и сердечно-почечного континуума. Причем высокая эффективность рамиприла выявлена как в исследованиях с изучением частоты развития неблагоприятных клинических исходов, так и в исследованиях с преимущественной оценкой суррогатных критериев (изменение выраженности альбуминурии и ГЛЖ), у пациентов с ОИМ и СН, имеющих очень высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов. Прием рамиприла был эффективен для снижения риска осложнений ССЗ у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ включая больных СД 2 типа. Рамиприл можно считать единственным иАПФ, для которого в ходе выполнения крупного

РКИ была доказана возможность увеличения числа больных с нарушенной толерантностью к углеводам, которые достигли нормального уровня глюкозы в крови. Высокая эффективность применения рамиприла в снижении риска инсульта более выражена, чем у других иАПФ. Сочетание рамиприла с единственным метаболически нейтральным диуретиком, специально предназначенным для лечения АГ, индапамидом позволяет использовать эту комбинацию у большинства пациентов с АГ, особенно имеющих факторы риска, СД, нуждающихся в активной нефро- и кардиопротекции.

Консилар Д24 отвечает всем современным требованиям, предъявляемым к препаратам для лечения АГ. Консилар Д24 является первым и единственным на сегодняшний день в России отечественным оригинальным фиксированным комбинированным препаратом, олицетворяющим современный терапевтический подход в лечении больных с АГ в полном соответствии с рекомендациями. Консилар Д24 обеспечивает эффективный контроль АД у большого количества пациентов с АГ при минимальном риске развития побочных эффектов; оказывает выраженное органопротективное действие, снижает риск ССО и смерти от них.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Franklin SS, Lopez VA, Wong ND, et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(2):243-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. by the data from ecard. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23. doi:10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
- Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:1321-41. doi:10.1097/HJH.0000000000000614.
- Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens*. 2005;23:2113-18. doi:10.1097/01.hjh.0000194114.12228.16.
- Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1282-89. doi:10.1097/HJH.0b013e328306e2.
- Smith W, Ball SG. Ramipril. *Int J Clin Pract* 2000;54:255-60.
- Unger T, Ganten D, Lang RE. Tissue converting enzyme and cardiovascular actions of converting enzyme inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8(suppl 10):S75-81. doi:10.1097/00005344-198600101-00015.
- Zhuo JL, Mendelsohn FA, Ohishi M. Perindopril alters vascular angiotensin-converting enzyme, AT(1) receptor, and nitric oxide synthase expression in patients with coronary heart disease. *Hypertension*. 2002;39(2 pt 2):634-38. doi:10.1161/hy0202.103417.
- Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialogues Cardiovasc Med*. 2004;9(2):71-89.
- Morgan T, Anderson A. Clinical efficacy of perindopril in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl*. 1992;19:61-5. doi:10.1111/j.1440-1681.1992.tb02812.x.
- Famsworth A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure: target dose prescription in elderly patients. *Age Ageing*. 1998;27(5):653-54. doi:10.1093/ageing/27.5.653.
- Cecconi C, Francolini G, Olivares A, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol*. 2007;577(1-3):1-6. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.061.
- Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:457-82. doi:10.2165/00003088-199834060-00003.
- Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, Rangoonwala B. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on human tissue renin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S122-4.
- Miyazaki M, Kawamoto T, Okunishi H. Vascular affinity oftrandolapril. *Am J Hypertens*. 1995;8(10 pt 2):63S-7S. doi:10.1016/0895-7061(95)00191-3.
- Plosker GL, Sorkin EM. Quinapril: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1994;48:227-52. doi:10.2165/00003495-199448020-00008.

22. Package insert. Altace (ramipril). Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals, July 2001.
23. Meisel S, Shamiss A, Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet*. 1994;26:7-15. doi:10.2165/00003088-199426010-00002.
24. Frampton JE, Peters DH. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49:440-66. doi:10.2165/00003495-199549030-00008.
25. van Griensven JM, Schoemaker RC, Cohen AF, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and bioavailability of the ACE inhibitor ramipril. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;47:513-18. doi:10.1007/bf00193704.
26. Altace Pharmacology. Available at: www.rxlist.com/cgi/generic/ramipril_cp.htm.
27. Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:115D-20D. doi:10.1016/0002-9149(87)90065-8.
28. Ruddy MC, Mroczek WJ. Comparison of ramipril and enalapril in patients with essential hypertension. *Pharmacotherapy*. 1993;13:224-28.
29. Lenox-Smith AJ, Street RB, Kendall FD. Comparison of ramipril against atenolol in controlling mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S150-52.
30. Heidbreder D, Froer KL, Breitstadt A, et al. Combination of ramipril and hydrochlorothiazide in the treatment of mild to moderate hypertension: part 1 — a double-blind, comparative, multicenter study in nonresponders to ramipril monotherapy. *Clin Cardiol*. 1992;15:904-10. doi:10.1002/clc.4960151210.
31. Scholtze J, Breitstadt A, Cairns V, et al. Short report: ramipril and hydrochlorothiazide combination therapy in hypertension: a clinical trial of factorial design. The East Germany Collaborative Trial Group. *J Hypertens*. 1993;11:217-21. doi:10.1097/00004872-199302000-00015.
32. Bainbridge AD, Macfadyen RJ, Stark S, et al. The antihypertensive efficacy and tolerability of a low dose combination of ramipril and felodipine ER in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol*. 1993;36:323-30. doi:10.1111/j.1365-2125.1993.tb00371.x.
33. Poisson P, Bauer B, Schueler E, Rangoonwala B. Ramipril and felodipine: a comparison of the efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy. *Curr Med Res Opin*. 1996;13:445-56. doi:10.1185/0300799609115225.
34. Lonn E, Shaikholeslami R, Yi Q, et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2200-06. doi:10.1016/j.jacc.2003.10.073.
35. Foster RE, Johnson DB, Barilla F, et al. Changes in left ventricular mass and volumes in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for left ventricular dysfunction after Q-wave myocardial infarction. *Am Heart J*. 1998;136:269-75. doi:10.1053/hj.1998.v136.89405.
36. Nielsen FS, Sato A, Ali S, et al. Beneficial impact of ramipril on left ventricular hypertrophy in normotensive nonalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1998;21:804-09. doi:10.2337/diacare.21.5.804.
37. Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95:2643-51. doi:10.1161/01.cir.95.12.2643.
38. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821-28.
39. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE extension (AIREX) study. *Lancet*. 1997;349:1493-97. doi:10.1016/s0140-6736(97)04442-5.
40. Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:881-88. doi:10.1016/s0735-1097(99)00634-8.
41. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145-53. doi:10.1056/NEJM20001203420301.
42. The European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-88. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
43. Tu K, Mamdani MM, Jacka RM, et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ*. 2003;168(5):553-55.
44. Malik IS, Bhatia VK, Kooner JS. Cost effectiveness of ramipril treatment for cardiovascular risk reduction. *Heart*. 2001;85:539-43. doi:10.1136/heart.85.5.539.
45. Carroll CA. Economic impact of ramipril on hospitalization of high-risk cardiovascular patients. *Ann Pharmacother*. 2003;37:327-31. doi:10.1345/aph.1C125.
46. Erhardt L, Ball S, Andersson F, et al. Cost effectiveness in the treatment of heart failure with ramipril. A Swedish substudy of the AIRE study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy*. *Pharmacoeconomics*. 1997;12:256-66. doi:10.2165/00019053-199712020-00016.
47. Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMJ* 1957;8:68-75.
48. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015;33:195-211. doi:10.1097/HJH.0000000000000447.
49. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7.
50. Brown MJ, Williams B, Morant SV, et al. Effect of amloride, or amloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:136-47. doi:10.1016/S2213-8587(15)00377-0.
51. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, et al. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990;65:67-71. doi:10.1016/0002-9149(90)90347-4.
52. Chaffman M, Heel RC, Brodgen RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1984;28(3):189-235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
53. Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 6:S106-S110.
54. Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):17b-9b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89234-x.
55. Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b-6b. doi:10.1016/s0002-9149(97)89233-8.
56. Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59-64.
57. Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 1:7-12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
58. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens*. 2001;19(2):343-50. doi:10.1097/00004872-200102000-00023.
59. Baguet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(2):131-40. doi:10.2165/00129784-200505020-00007.
60. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens*. 2000;18(10):1465-75. doi:10.1097/00004872-200018100-00015.
61. Puig JG, Marre M, Kokot F, et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):90-7. doi:10.1016/j.amjhyper.2006.05.018.
62. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Indapamide SR versus candesartan and amlodipine in hypertension: the X-CELLENT Study. *Am J Hypertens*. 2006;19(1):113-21. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.06.027.
63. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; REASON Project Coordinators and Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38(4):922-26. doi:10.1161/hy1001.095774.
64. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033-41. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
65. Bloch MJ, Basile JN. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(6):501-3. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x.
66. Fuenmayor NT, Moreira E, de los Rios V, et al. Relations between fasting serum insulin, glucose, and dihydroepiandrosterone-sulfate concentrations in obese patients with hypertension: short-term effects of antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997;30(4):523-27. doi:10.1097/00005344-199710000-00018.
67. Reaven GM, Clinkingbeard C, Jeppesen J, et al. Comparison of the hemodynamic and metabolic effects of low-dose hydrochlorothiazide and lisinopril treatment in obese patients with high blood pressure. *Am J Hypertens*. 1995;8(5 Pt 1):461-66. doi:10.1016/0895-7061(95)00055-T.
68. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011;29(8):1649-59. doi:10.1097/HJH.0b013e328348345d.
69. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006986. Published 2017 Nov 18. doi:10.1161/JAHA.117.006986.
70. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
71. Corrao G, Parodi A, Zambon A, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens*. 2010;28(7):1584-90. doi:10.1097/HJH.0b013e3283399f9a.
72. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig*. 2012;32(10):649-64. doi:10.1007/bf03261919.