

Экспертный круглый стол: применение рамиприла при артериальной гипертензии у пожилых пациентов. Взгляд терапевта и кардиолога

В современной структуре сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых пациентов лидирующие позиции по-прежнему занимает артериальная гипертензия, которая может приводить к жизнеугрожающим состояниям – инсульту и инфаркту. Нередко пациент даже не подозревает о наличии у него гипертонической болезни, и терапия не проводится. Ситуацию также усугубляет широко распространенное сочетание сопутствующих артериальной гипертензии заболеваний и поражение органов-мишеней. С вопросами о современных путях решения этой проблемы мы обратились к ведущим отечественным специалистам: врачу-терапевту Дмитрию Ивановичу Трухану – доктору медицинских наук, доценту, профессору кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней Омского государственного медицинского университета, и врачу-кардиологу Ольге Дмитриевне Остроумовой – доктору медицинских наук, заведующей кафедрой терапии и полиморбидной патологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, профессору кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета).

Expert roundtable: use of ramipril to treat hypertension in elderly patients. The view of the GP and cardiologist

Arterial hypertension that can lead to the life-threatening conditions such as stroke and myocardial infarction still holds leading positions in the current cardiovascular disease profile in elderly patients. The patients often are not even aware of the existence of their hypertension, and therapy is not conducted. The situation is also aggravated by the widespread combination of concomitant arterial hypertension diseases and target organ damage. We asked our questions about modern ways to solve the problem to the leading domestic experts: GP Dmitry I. Trukhan, Dr. of Med. (Sci.), Associate Professor, Professor of Department of Polyclinic Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University, and Cardiologist Olga D. Ostroumova, Dr. of Med. (Sci.), Head of Department of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Professor of Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Нашу беседу мы начали с вопросов к Дмитрию Ивановичу Трухану:

– Уважаемый Дмитрий Иванович, артериальная гипертензия в РФ по-прежнему остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, несмотря на усилия ученых, врачей и системы здравоохранения. В чем Вы видите причину такой ситуации?

– Это обусловлено как широким распространением данного заболевания, отсутствием контроля АД даже при медикаментозной терапии у значительной части пациентов, так и тем, что АГ, являясь самостоятельным заболеванием, выступает важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых катастроф – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта, главным образом определяющих высокую смертность в стране.

В исследовании, проведенном в конце 2010-х гг. в рамках целевой федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ составила 40,8% [1].



Дмитрий Иванович Трухан

Позднее крупнейшее российское исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)» выявило АГ у 33,8% обследованных лиц из представительных выборок 11 регионов РФ [2]. Однако категория включенных в него ограничивалась возрастными рамками 25–64 года, т. е. исключала популяцию лиц, в которой повышение АД наиболее распространено. Но и в этом исследовании отмечалось нарастание частоты повышенного АД с возрастом. Выполненное под эгидой ВОЗ

в 2007–2010 гг. «Исследование проблем глобального старения и здоровья взрослых людей» (SAGE) показало, что распространенность АГ в российской популяции увеличивается с 47% среди лиц 50–69 лет до 65,2% в группе населения в возрасте 70 лет и старше [3]. Эти данные соответствуют общей мировой тенденции значительного нарастания частоты АГ с увеличением возраста.

– Диагностические возможности сегодня продолжают совершенствоваться, и у пациента, тем более пожилого, уже редко встречается лишь одно заболевание. Как взаимосвязаны коморбидность и АГ?

– Действительно, в настоящее время в большинстве клинических случаев присутствует сочетанная или сопутствующая патология. В эпидемиологических исследованиях используются термины «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи).

К фундаментальным базисным причинам коморбидности относится не только единый/сходный патогенетический механизм нескольких болезней, но и анатомическая близость пораженных болезнями органов, временная причинно-следственная связь между болезнями, а также ситуации «одна болезнь как осложнение другой», «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни». Выделяется также целый ряд факторов, способствующих развитию коморбидности: генетические; ятрогенные; социальные; экологические; сосудистые (атеросклероз); инфекционные (хроническая инфекция); инволютивные изменения [4].

Артериальную гипертензию, безусловно, можно отнести к факторам, способствующим развитию коморбидности у пациентов клиники внутренних болезней. К наиболее частым коморбидным сочетаниям сегодня относятся АГ + ИБС, АГ + ХСН, АГ + СД, АГ + ХБП.

Частое (более 80%) сочетание АГ и ИБС наглядно демонстрируют данные крупного международного проспективного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), составленного на основании сведений о 67 888 больных с хроническим атеросклерозом различной локализации, собранных в 44 странах мира, включая Россию. При этом отмечается недостаточный контроль уровня АД у больных АГ и ИБС. Уровень АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксирован у 40–65% пациентов в различных регионах мира, при этом наибольший процент отмечался в странах Восточной Европы (в т. ч. и в России).

АГ в РФ является основной причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 95,5% случаев. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН.

Сочетание АГ и СД требует особого внимания в клинической практике, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению СС-смертности. АГ является одновременно инициирующим фактором, а в дальнейшем и фактором, способствующим прогрессированию ХБП.

Безусловно, наличие коморбидных состояний необходимо учитывать при лечении пациентов с АГ.

– Основная цель лечения гипертензии – нормализация АД?

– Действительно, непосредственная цель антигипертензивной терапии – снизить АД до целевого уровня и изо дня в день поддерживать его на этом уровне в течение

суток, не допуская при этом чрезмерного снижения АД на maximum действия антигипертензивных препаратов и не ухудшая качества жизни больного.

Но необходимо помнить и о промежуточной (предотвратить возникновение структурно-функциональных изменений в органах-мишенях или вызвать их обратное развитие) и конечной (предотвратить развитие нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности и в конечном итоге улучшить отдаленный прогноз жизни) целей лечения АГ.

Таким образом, антигипертензивный препарат должен не только эффективно снижать повышенное АД, но и обладать органопротективными свойствами и обеспечивать благоприятный прогноз.

– В соответствии с российскими и международными рекомендациями основой антигипертензивной терапии, направленной на снижение АД и уменьшение числа СС-событий, являются 5 классов препаратов: ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов, или антагонисты кальция (АК), и диуретики. Какая группа предпочтительнее с точки зрения терапевта?

– Сегодня не существует идеального препарата, который был бы эффективен у любого пациента с повышенным АД. У каждой группы препаратов есть преимущественные показания к их применению, а также относительные и абсолютные противопоказания.

Наиболее используемой группой антигипертензивных препаратов в клинической практике являются ингибиторы АПФ (ИАПФ), которые уменьшают влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего артериальной вазоконстрикции и секреции альдостерона. Основным преимуществом ИАПФ является их доказанное благоприятное воздействие при разнообразных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и положительное влияние на поражения органов-мишеней. Показаниями к преимущественному применению ИАПФ у пациента с АГ являются наличие у пациента ИБС, ХСН, атеросклероз сонных артерий, гипертрофии и дисфункции левого желудочка, фибрилляции предсердий, сахарного диабета и метаболического синдрома, протеинурии/микроальбуминурии, диабетической и недиабетической нефропатии.

К числу наиболее изученных представителей группы ИАПФ относится препарат рамиприл. Первые исследования клинического применения рамиприла при АГ появились 35 лет назад. В дальнейшем были проведены многочисленные контролируемые исследования, в которых рамиприл продемонстрировал свою высокую эффективность и безопасность.

Набор показаний к применению рамиприла очень актуален в эпоху преобладания коморбидных пациентов: АГ; ХСН, в т. ч. после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой; диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия); снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или коронарной

смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Два последних показания приобретают особенно большое значение из-за того, что во всем мире, и в России в частности, растет число пациентов с таким коморбидным состоянием, как СД 2-го типа, а также больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [5].

– Дмитрий Иванович, какими основными органопротективными эффектами обладает рамиприл?

– К основным органопротективным эффектам рамиприла относятся кардиопротективный и нефропротективный эффекты. В рамках круглого стола с участием кардиолога и терапевта остановлюсь на нефропротективном эффекте, который был подтвержден в ряде клинических исследований.

В многоцентровом плацебо-контролируемом клиническом исследовании ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects) было продемонстрировано, что рамиприл в значительной степени снижал микроальбуминурию (МАУ) и препятствовал ее прогрессированию у больных СД 1-го типа. При этом не было выявлено значимых различий при терапии рамиприлом в дозе 1,25 и 5 мг/сут [6].

В спутниковом исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) изучали динамику МАУ, сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2-го типа на фоне лечения рамиприлом в дозе 10 мг/сут [7]. Оценивали уровень экскреции альбумина с мочой и индекс альбумин/креатинин в начале исследования, через 1 год и в конце исследования (через 4,5 года) и частоту развития явной нефропатии (уровень экскреции альбумина > 200 мкг/мин, или уровень альбуминурии > 300 мг/сут, или индекс альбумин/креатинин > 36 мг/ммоль). В ходе исследования в группе рамиприла отмечалось достоверное снижение уровня альбуминурии и индекса альбумин/креатинин [7].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) по изучению нефропротективного эффекта рамиприла у пациентов с протеинурией, не связанной с диабетической нефропатией, приняли участие 352 пациента, которые были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня протеинурии (1–3 и > 3 г/сут). В обеих группах пациенты были рандомизированы на 2 подгруппы и получали терапию рамиприлом или плацебо [8].

Результаты исследования показали, что рамиприл снижал темпы ухудшения клубочковой фильтрации и в два раза уменьшал риск развития терминальной стадии почечной недостаточности у пациентов с хронической нефропатией и протеинурией (3 г/сут и более) при отсутствии нарушений метаболизма глюкозы при сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. При более продолжительном наблюдении было показано, что длительное лечение рамиприлом (36 мес. и более) уменьшает потребность таких пациентов в проведении гемодиализа [9].

В исследовании RamiPROT [10] у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) более 50 мл/мин и исходной протеинурией от 1 до 3 г/сут было показано дозозависимое нарастание нефропротективного эффекта рамиприла. При этом исследователи отметили, что если максимальную суточную дозу в 10 мг разбивали на два приема «утро – вечер», то нефропротективный эффект был выше, чем при однократном приеме той же дозы.

Важным для подтверждения нефропротективного эффекта рамиприла является исследование китайских ученых, в котором в период с 2001 по 2008 г. на Тайване под наблюдением находились более 136 тыс. пациентов с АГ + ХБП, средний период наблюдения составил 5,9 года [11]. У пациентов, принимавших рамиприл, на 7,6% ($p = 0,02$) снизился риск развития терминальной почечной недостаточности, на 56,9% ($p < 0,001$) – риск смертности от всех причин, на 7,5% ($p = 0,04$) – риск сердечно-сосудистой смертности.

В исследовании AASK (African American Study of Kidney disease and hypertension) приняли участие 1 094 афроамериканца в возрасте от 18 до 70 лет с заболеваниями почек (скорость клубочковой фильтрации 20–65 мл/мин). Проводилось сравнение влияния трех классов антигипертензивных препаратов на СКФ при АГ. Пациенты были рандомизированы в группы терапии метопрололом в дозе 50–200 мг/сут ($n = 441$), амлодипином – 5–10 мг/сут ($n = 217$) и рамиприлом – 2,5–10 мг/сут ($n = 436$). Общая длительность приема препаратов составляла от 3 до 6,4 года. Конечными точками исследования были: снижение СКФ от исходной на 50% и более, терминальная почечная недостаточность и смерть. Рамиприл по сравнению с атенололом и амлодипином достоверно снижал риск развития конечных точек (на 38% против 22%) [12].

В текущем 2020 г. опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования, проведенного в 14 немецких педиатрических отделениях, в котором в течение трех-шести лет плюс шесть месяцев наблюдения изучалось применение рамиприла у детей с синдромом Альпорта – редким генетическим заболеванием, которое характеризуется гломерулонефритом, прогрессирующей почечной недостаточностью, нейросенсорной тугоухостью и поражением глаз [13]. В группе детей, принимавших рамиприл, исследователями отмечено уменьшение риска прогрессирования заболевания почти вдвое (ОР 0,51, 95% ОД 0,12–2,20) в сочетании с уменьшением прогрессирования протеинурии и снижением СКФ. Авторы исследования отмечают безопасность раннего начала терапии рамиприлом и поддерживают надежду на возможность замедления почечной недостаточности на многие годы, подчеркивая значение превентивной терапии.

Приведенные результаты исследований подтверждают выраженный нефропротективный эффект рамиприла, что важно для первичной и вторичной профилактики патологии почек. Прием рамиприла пациентами, имеющими риск возникновения или прогрессирования заболеваний почек, способен в значительной степени улучшить их прогноз.

– Каковы терапевтические возможности рамиприла в комплексной терапии коморбидных пациентов с АГ и СД?

– Как уже было отмечено, в ATLANTIS и MICRO-HOPE был продемонстрирован антипротеинурический эффект (в частности, подавление микроальбуминурии) при лечении рамиприлом больных СД 1-го и 2-го типа.

В первом крупном международном исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), в котором оценивалось влияние рамиприла на отдаленные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким риском, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или СД в сочетании с другими факторами риска [14], было показано снижение риска сердечно-сосудистых исходов и смертности у пациентов высокого риска на фоне терапии рамиприлом на 22% ($p < 0,001$), а в подгруппе пациентов с СД – на 25%. Кроме этого, у пациентов с СД в исследовании HOPE на фоне лечения рамиприлом был отмечен лучший гликемический контроль, о чем свидетельствовали более низкие значения гликозилированного гемоглобина (HbA1c).

В исследованиях HOPE и AASK было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД ($OR = 0,66$ и $OR = 0,64$ соответственно).

В четырехлетнем проспективном параллельном исследовании ADAPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) было отмечено, что в группе рамиприла частота развития новых случаев СД была достоверно меньше, чем в группе «бета-адреноблокатор/тиазид», уже через 3 года – 24,4% против 29,5% ($p < 0,05$), при этом снижение относительного риска составило 17% ($OR = 0,83$) [15].

В исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and/or rosiglitazone) [16] была проведена оценка уменьшения выраженности СД на фоне лечения рамиприлом и/или розиглитазоном. Исследование включало 5 269 пациентов и длилось 3,5 года, и полученные результаты продемонстрировали связь применения рамиприла с достоверным увеличением на 16% ($OR 1,16$, 95% ДИ 1,07–1,27; $p = 0,001$ по сравнению с плацебо) случаев конверсии нарушенного уровня глюкозы натощак и нарушенной толерантности к глюкозе до нормогликемии. Кроме того, рамиприл достоверно снижал уровень глюкозы в плазме крови спустя 2 ч после перорального приема на 0,3 ммоль/л (7,5 ммоль/л в группе рамиприла и 7,8 ммоль/л в группе плацебо, $p = 0,01$).

В крупном ретроспективном когортном анализе исследователями был изучен эффект влияния разных ИАПФ на смертность в общей группе пациентов с АГ ($n = 989\ 489$), а также в подгруппе пациентов с АГ и СД. Среди других ингибиторов АПФ (каптоприла, эналаприла, фозиноприла) рамиприл оказался наиболее эффективным у пациентов с сочетанием АГ и СД [17].

Таким образом, назначение рамиприла снижает риск развития СД, а у пациентов с уже развившимся СД оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен и способствует улучшению гликемического контроля.

– В ситуации пандемии, вызванной коронавирусной инфекцией, особую группу риска составляют пациенты с АГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Предметом дискуссий является вопрос о влиянии приема ИАПФ или БРА на увеличение риска инфицирования и более тяжелого течения COVID-19. Что Вы можете сказать об этой проблеме?

– В Национальном консенсусе – 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [18] отмечено, что эти выводы были сделаны на основании первоначальных сообщений из Китая и последующих доказательств того, что наличие коморбидных состояний, таких как АГ, ХСН, ИБС, СД, заболевания почек, и возраста старше 70 лет связано с более тяжелым течением и повышенным риском смерти у госпитализированных пациентов, инфицированных COVID-19. Предположение о неблагоприятных эффектах приема ИАПФ или БРА возникло из-за того, что вирус связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) для проникновения в клетки, и было основано на результатах небольших исследований на животных, показавших увеличение активности АПФ2-рецепторов коры почек крыс на фоне лечения ИАПФ лизиноприлом и БРА лозартаном, в то время как на людях эффект компенсаторного повышения АПФ2 не показан.

Четкий ответ на этот вопрос дают упомянутый выше Национальный консенсус и клинические рекомендации РКО «Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19» [19], в которых отмечено, что в настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, АРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19.

Рекомендуется продолжать терапию блокаторами РААС у пациентов, уже получающих их по показаниям (АГ, ИБС, СН). Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (ИМ, инсульт). Не следует добавлять или отменять терапию блокаторами РААС, за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике [20].

Безопасность применения рамиприла в период пандемии новой коронавирусной инфекции продемонстрирована в рамках продолжающегося рандомизированного клинического исследования RASTAVI (NCT03201185) в 14 центрах Испании, в котором изучается эффективность препарата после успешной транскатетерной замены аортального клапана [20]. В исследование были включены 102 пациента (50 – принимающие рамиприл и 52 – контрольная группа). Средний возраст составил $82,3 \pm 6,1$ года, 56,9% мужчин. Среднее время лечения рамиприлом 6 мес. У 11 пациентов (10,8%) была диагностирована инфекция COVID-19 (6 – в контрольной группе и 5 – получающих рамиприл). Риск COVID-19 был повышен у пациентов старшего возраста ($p = 0,019$), больных с фибрилляцией предсердий ($p = 0,066$), более низким гематокритом ($p = 0,084$)

и большим количеством сопутствующих заболеваний ($p = 0,065$). Кислородотерапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) потребовались 4,9% больных (2 пациента в группе рамиприла и 3 в группе контроля), и 4 из них умерли (по два в каждой рандомизированной группе). Единственным фактором, повышающим уровень смертности, был более высокий индекс массы тела ($p = 0,039$).

– Дмитрий Иванович, как выбрать конкретный препарат в рамках МНН рамиприл?

– Одна из основных проблем рациональной фармакотерапии – выбор между оригинальным препаратом и генерическим. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства стали важнейшей составляющей фармацевтического рынка. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов [21].

Сегодня к общепринятым методам доказательства эквивалентности лекарственных препаратов относятся: 1) сравнение фармацевтической эквивалентности (тесты на растворимость *in vitro*); 2) сравнение фармакокинетической эквивалентности (изучение биоэквивалентности на здоровых добровольцах); 3) сравнение терапевтической эквивалентности. Понятие эквивалентности является одним из важнейших, но далеко не единственным критерием качества при сравнении генериков с оригинальными препаратами. Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики – GMP [21].

Одним из первых генериков рамиприла является препарат Хартил® компании EGIS Pharmaceuticals, PLC (Венгрия), который соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным генерикам.

В открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании продемонстрирована терапевтическая эквивалентность генерического препарата рамиприла Хартил® оригинальному препарату Тритаце® у больных с АГ 1–2-й степени и высоким сердечно-сосудистым риском [22].

Эффективность и безопасность препарата Хартил® продемонстрированы не только в международных, но и в большом числе отечественных исследований и обзоров [23, 24].

Наличие на российском фармацевтическом рынке препарата рамиприла Хартил® повышает доступность коррекции АГ в различных клинических ситуациях, в т. ч. у коморбидных пациентов.

– Как принимать препарат Хартил®?

– При артериальной гипертензии. Обычно начальная доза составляет 2,5 мг 1 раз в сутки утром (в этом случае можно применять таблетку 2,5 мг или 5 мг с риской). Если

при приеме препарата в этой дозе в течение 3 нед. и более не удается нормализовать АД, то доза может быть увеличена до 5 мг/сут. При недостаточной эффективности дозы 5 мг через 2–3 нед. она может быть еще удвоена до максимально рекомендуемой суточной дозы – 10 мг/сут. В качестве альтернативы увеличению дозы до 10 мг/сут при недостаточной эффективности суточной дозы 5 мг возможно добавление к лечению других гипотензивных средств, в частности диуретиков или блокаторов медленных кальциевых каналов.

При хронической сердечной недостаточности. Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг (½ таблетки по 2,5 мг с риской) 1 раз в сутки. В зависимости от реакции на проводимую терапию пациента доза может увеличиваться. Рекомендуется удваивать дозу с интервалом 1–2 нед. Если требуется прием суточной дозы 2,5 мг и выше, ее можно принимать как один раз в сутки, так и делить на два приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 10 мг.

При диабетической или недиабетической нефропатии. Рекомендованная начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки (½ таблетки по 2,5 мг с риской). Дозу можно увеличивать до 5 мг 1 раз в сутки. При данных состояниях дозы более 5 мг 1 раз в сутки в контролируемых клинических исследованиях изучены недостаточно.

Для снижения риска развития инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Рекомендованная начальная доза – 2,5 мг 1 раз в сутки (в этом случае можно применять таблетки 2,5 мг или 5 мг с риской). В зависимости от переносимости препарата пациентом дозу можно постепенно увеличивать. Рекомендуется удвоить дозу через 1 нед. лечения, а в течение следующих 3 нед. лечения – увеличить ее до обычной поддерживающей дозы 10 мг 1 раз в сутки.

– Благодарим Вас, Дмитрий Иванович!

В продолжение темы мы задали вопросы Ольге Дмитриевне Остроумовой:

– Уважаемая Ольга Дмитриевна, расскажите, пожалуйста, о современной стратегии и особенностях лечения АГ у пожилых пациентов.

– Лечение АГ у пациентов пожилого и старческого возраста имеет свои особенности. В первую очередь отличие состоит в наличии у части данных пациентов старческой астении (СА) – гериатрического синдрома, отличительной особенностью которого является снижение физиологического резерва и функций органов и систем, обусловленных возрастными изменениями, что может повышать риск возникновения неблагоприятных исходов, зависимости от посторонней помощи и летальности. Именно наличие или отсутствие СА во многом обуславливает выбор той или иной тактики ведения пациентов, и именно поэтому всем лицам пожилого и старческого возраста, обратившимся за медицинской помощью, рекомендуется проводить скрининг СА с помощью опросника «Возраст не помеха» [25].

Помимо этого, перед началом приема любых лекарственных препаратов и в процессе лечения необходимо регулярно осуществлять контроль функции почек и печени для рационального выбора антигипертензивного препарата (АГП) и расчета его дозы. Основными классами антигипертензивных лекарственных средств (ЛС), используемыми для лечения пациентов 65 лет и старше, в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых 2020 г. [26], являются ИАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики. Вопрос о выборе стартовой комбинации (предпочтительно фиксированная) или монотерапии решается индивидуально в зависимости от возраста, наличия или отсутствия СА. Также следует принимать во внимание функции печени и почек.

Комбинированную антигипертензивную терапию (АГТ) у пожилых пациентов следует начинать с минимальных доз препаратов, постепенно ее титруя до достижения целевых значений АД, т. к. пожилые люди наиболее подвержены риску развития ортостатической гипотензии и падениям. Важно помнить, что пациенты пожилого и старческого возраста находятся в группе повышенного риска развития нежелательных реакций и других осложнений фармакотерапии, а потому необходимо регулярно (во время каждого визита таких пациентов к врачу) обращать внимание на появление новых либо прогрессирование уже имеющихся симптомов и синдромов [25].

Целевой уровень АД у пациентов 65 лет и старше составляет 130–139/70–79 мм рт. ст. при условии удовлетворительной переносимости [26]. У пациентов 80 лет и старше на начальных этапах АГТ следует рассмотреть вопрос о монотерапии ввиду склонности таких пациентов к гипотензии, ортостатическим реакциям, появлению новых или ухудшению уже имеющихся гериатрических синдромов, снижению функционального и/или когнитивного статуса. При этом не рекомендуется отмена медикаментозной АГТ на основании возраста, даже при достижении 80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится, т. к. имеются весомые доказательства снижения смертности и серьезных, в т. ч. летальных, сердечно-сосудистых событий [25, 26].

Помимо фармакотерапии, важным аспектом лечения АГ у пожилых пациентов являются немедикаментозные методы терапии, включающие в себя мероприятия по изменению образа жизни. Они не только способствуют снижению АД сами по себе, но и уменьшают потребность в АГП, повышают эффективность АГТ и осуществляют коррекцию факторов риска, таких как дислипидемия, ожирение и др. К немедикаментозным методам лечения АГ относятся [25, 26]:

- ограничение (менее 5 г/сут) потребления соли;
- ограничение употребления алкоголя;

■ увеличение потребления овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (например, оливкового масла), молочных продуктов низкой жирности, уменьшение потребления мяса;

■ увеличение потребления пищи, богатой калием, кальцием и магнием;

■ контроль массы тела.

Последняя рекомендация, правда, требует некоторого уточнения: пациентам 65 лет и старше с избыточной массой тела и ожирением I степени следует снижать вес только в том случае, если имеются весомые доказательства положительного влияния этой меры, т. к. у них возможно уменьшение мышечной массы, мышечной силы и физической активности [25].

– Каково место ИАПФ рамиприла в лечении АГ у пожилых пациентов?

– ИАПФ являются одними из основных классов ЛС, применяемых для контроля АД, в т. ч. у лиц пожилого и старческого возраста. Данная категория

пациентов с АГ в большинстве случаев входит в группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска по причине наличия сопутствующего поражения органов-мишеней и коморбидной патологии, таких как ХБП, ХСН, СД и др.

Как и другие блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ИАПФ доказанно снижают риск терминальной ХБП и рекомендуются как наиболее эффективные препараты для уменьшения альбуминурии и замедления прогрессирования диабетической, гипертонической и некоторых других форм ХБП [26]. Например, в исследовании Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) [27], в котором принимали участие пациенты с АГ и недиабетической нефропатией, было показано, что прием ИАПФ рамиприла способствовал эффективному снижению АД и уменьшению протеинурии на 13%, тогда как в группе пациентов, не принимавших рамиприл, динамика была отрицательной: протеинурия увеличилась на 15%. При этом у пациентов, принимавших рамиприл, также на 30% реже наблюдалось прогрессирование ХБП.

В другом крупном ($n = 6\,423$, средний возраст $64,2 \pm 10,1$ года) многоцентровом исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) [28] изучалась эффективность антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. Было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение систолического артериального давления (САД) с $157,3 \pm 9,7$ до $130,9 \pm 8,8$ мм рт. ст. и диастолического артериального давления (ДАД) с $91,2 \pm 5,3$ до $79,4 \pm 8,3$ мм рт. ст. Из пациентов, вошедших в данное исследование, 194 имели сопутствующую ХБП. У данной категории пациентов, помимо выраженного антигипертензивного эффекта (более



Ольга Дмитриевна Остроумова

половины достигли целевых значений АД), отмечалось и статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение функции почек (повышение скорости клубочковой фильтрации с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м²).

Следует отметить, что рамиприл имеет еще одно преимущество – двойной путь выведения, что повышает безопасность его применения у пациентов с нарушением функции почек¹.

– Ольга Дмитриевна, какие основные международные и российские исследования подтверждают эффективность рамиприла?

– Рамиприл является, пожалуй, одним из наиболее изученных препаратов из группы ИАПФ. Например, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [29], в которое в общей сложности вошло 9 297 пациентов высокого риска в возрасте 55 лет и старше, было показано, что рамиприл статистически значимо ($p < 0,001$) снижает риск развития инсульта – на 32% (ишемического – на 36%; геморрагического – на 26%), в т. ч. фатального инсульта – на 61%! При этом у пациентов, находящихся на терапии рамиприлом, статистически значимо ($p < 0,001$) снизился риск смерти от всех причин – на 26% (!) по сравнению с группой плацебо.

В субисследование Micro-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes–Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3 577 пациентов с СД из исследования HOPE (средний возраст 65,4 года), которые получали рамиприл или плацебо в течение 5 лет [30]. Комбинированной конечной точкой данного исследования был инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистой патологии. Данное клиническое исследование было завершено досрочно по этическим соображениям ввиду явного преимущества применения рамиприла у пациентов с АГ и СД. Было показано, что прием рамиприла снизил риск комбинированной конечной точки на 25% (95% ДИ 12–36, $p = 0,0004$); ИМ – на 22% (95% ДИ 6–36); инсульта – на 33% (95% ДИ 10–50); смерти от сердечно-сосудистых событий – на 37% (95% ДИ 21–51); смертности от всех причин – на 24% (95% ДИ 8–37); реваскуляризации – на 17% (95% ДИ 2–30); выраженной нефропатии – на 24% (95% ДИ 3–40, $p = 0,027$). Частота прогрессирования нефропатии (повышение соотношения альбумин/креатинин в моче) также была статистически значимо ниже в группе рамиприла.

Рамиприл обладает доказанными вазопротективными и антиатеросклеротическими свойствами. Так, в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) [31], в котором с помощью УЗИ сонных артерий оценивали прогрессирование каротидного атеросклероза, обнаружено, что средняя скорость увеличения толщины комплекса интимы-медиИ сонной артерии в группе рамиприла была значительно меньше, чем в группе плацебо: 0,0137 и 0,0217 мм в год соответственно; $p = 0,035$.

– Какова эффективность рамиприла в снижении числа новых случаев СД?

– В исследовании HOPE [29], о котором уже говорилось ранее, а также когортном исследовании AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension) [32–34] впервые было показано, что использование рамиприла у пациентов высокого риска не только способствует эффективному снижению АД, но и уменьшает риск развития СД на 34%.

В крупном ($n = 5\,269$) двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) [35] изучалось влияние рамиприла на риск развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном. Период наблюдения в среднем составил 3 года. Пациенты, вошедшие в исследование, не имели патологии сердечно-сосудистой системы, но имели гипергликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе. Все пациенты были рандомизированы в группу рамиприла (до 15 мг/сут) или плацебо (и розиглитазон или плацебо). К концу периода наблюдения в группе рамиприла по сравнению с группой плацебо было отмечено статистически значимо ($p = 0,001$) большее количество больных (на 16%), у которых произошло улучшение показателей углеводного обмена до нормогликемии (глюкоза крови < 110 мг/% натощак и < 140 мг/% через 2 ч после нагрузки глюкозой).

В другом открытом проспективном исследовании ADaPT (ACE inhibitor-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes) [15] в параллельных группах сравнивали риск возникновения СД на фоне двух разных режимов антигипертензивной терапии: группа 1 – рамиприл ± фелодипин или другой антагонист кальция, группа 2 – диуретик (любой) ± бета-адреноблокатор. В общей сложности в исследовании приняли участие 2 011 пациентов (средний возраст $69,1 \pm 10,3$ года), из которых 1 507 вошли в анализ в соответствии с протоколом (1 029 – в группе рамиприла и 478 – в группе диуретика). Через 4 года наблюдения новых случаев развития СД в группе рамиприла было зафиксировано меньше по сравнению с группой диуретика. При этом разница становилась статистически значимой в среднем через 3 года терапии (24,4% против 29,5%; $p < 0,05$). В группе рамиприла также наблюдалось значительное снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии ($p = 0,033$). Частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) была выше в группе диуретика (серьезные НЛР 15,4% в группе диуретика против 12,4% в группе рамиприла; $p < 0,05$; любые НЛР 26,6% в группе диуретика против 25,6% в группе рамиприла; $p =$ статистически недостоверно).

Если у пациента уже имеется СД, то именно рамиприл будет для него препаратом первого выбора в составе комбинированной терапии. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых – 2020 [25], всем пациентам с АГ и СД рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих

¹ Государственный реестр лекарственных средств России. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 10.07.2020).

комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС-риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС. Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению СС-смертности. При лечении пациентов с АГ и СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию (назначение гиполипидемической терапии). Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходимы контроль АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений [25].

– Что можно сказать о возможностях рамиприла при его назначении пожилому пациенту с сопутствующей ИБС и ХСН?

– Применение ИАПФ и БРА способствует обратному развитию и/или профилактике ПОМ, например гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ремоделированию мелких артерий и т. д. Данный факт особенно важен для лиц пожилого и старческого возраста ввиду высокой распространенности ПОМ, поэтому всем пациентам пожилого и старческого возраста с выявленной ГЛЖ рекомендуется применение ИАПФ или БРА в комбинации с АК или диуретиком [25].

ИАПФ показаны пациентам с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (ХСНнФВ), которых очень много среди лиц пожилого и старческого возраста. Примерно каждый третий пациент после перенесенного острого ИМ страдает ХСН, причиной которой, как правило, является ремоделирование левого желудочка. ИАПФ способствуют обратному ремоделированию миокарда и тем самым улучшают состояние пациентов, имеющих в анамнезе ИМ и/или ХСН [25]. Так, в проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепыми конечными точками Ramipril Cardioprotective Evaluation study (RACE) [36] было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка у пациентов, принимавших рамиприл.

В работе Н. Wienbergen et al. [37], в которой анализировалось влияние рамиприла и других ИАПФ на прогноз у пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST, было

показано, что прием рамиприла способствовал снижению смертности на 46% и частоты нелетальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на 35%.

Анализ результатов наблюдения всех пациентов, вошедших в рандомизированное исследование AIRE (the Acute Infarction Ramipril Efficacy) [38], показал, что смертность от всех причин была значительно ниже (17%) в группе получавших ИАПФ рамиприл по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (23%). Также анализ вторичных конечных точек (смерть, тяжелая/резистентная сердечная недостаточность, повторный инфаркт миокарда, инсульт) продемонстрировал снижение риска их возникновения на 19% (95% ДИ 5–13%, $p = 0,008$).

В последние годы больным пожилого и старческого возраста с ИБС все чаще проводят реваскуляризацию коронарных артерий путем баллонной дилатации коронарных артерий со стентированием или аортокоронарного шунтирования. Подобная тактика лечения обеспечивает уменьшение/исчезновение симптомов, улучшение качества жизни больных, является залогом сохранения функционального статуса пожилых людей, т. е. их независимости. Однако операции реваскуляризации не влияют на прогрессирование атеросклероза, поэтому у больных сохраняется повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, что диктует необходимость назначения соответствующей терапии. В исследовании APRES [39], в котором оценивалось влияние рамиприла на частоту сердечных осложнений после реваскуляризации миокарда у больных с бессимптомной умеренной дисфункцией левого желудочка, получавшие рамиприл пациенты имели более низкий (на 58%) риск смерти от сердечно-сосудистых причин, острого ИМ или ХСН. При этом положительный эффект от приема рамиприла сохранялся даже в отдаленном периоде. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что прием рамиприла может быть рассмотрен как один из способов профилактики сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации коронарных артерий.

Таким образом, ИАПФ являются одним из основных классов ЛС для лечения АГ у пациентов пожилого и старческого возраста, а рамиприл в связи с наличием уникальной доказательной базы по праву может рассматриваться в качестве эталонного представителя своего класса.

– Благодарим Вас, Ольга Дмитриевна!

Беседова Ксения Кириллова



Список литературы / References

1. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*. 2009;12:39–42. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12979763>.
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;14(4):4–14. doi: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
3. Lloyd-Sherlock P., Beard J., Minicuci N., Ebrahim S., Chatterji S. Hypertension among older adults in low- and middle-income countries: prevalence, awareness and control. *Int J Epidemiol*. 2014;43(1):116–128. doi: 10.1093/ije/dyt215.
4. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015;(1):26–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23852842>.
5. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Никитин И.Г., Созыкин А.В. Место рамиприла в современных рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет*. 2018;(21):34–41. doi: 10.21518/2079-701X-2018-21-34-41.
6. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T., O'Callaghan C.J., Viberti G.C. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1823–1829. doi: 10.2337/diacare.23.12.1823.
7. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE

- substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet*. 2000;355(9200):253–259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10675071>.
8. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C., Salvadori M. et al. Renoprotective properties of ACEinhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999;354(9175):359–364. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10363-X.
 9. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet*. 1998;352(9136):1252–1256. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04433-X.
 10. Cianfrone P, Simeoni M., Comi N., Piraina V., Talarico R., Cerantonio A. et al. How to improve duration and efficiency of the antiproteinuric response to Ramipril: RamipROT-a prospective cohort study. *J Nephrol*. 2017;30(1):95–102. doi: 10.1007/s40620-015-0256-3.
 11. Hsing S.C., Lu K.C., Sun C.A., Chien W.C., Chung C.H., Kao S.Y. The Association of Losartan and Ramipril Therapy With Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Chinese Nation-Wide Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(48):e1999. doi: 10.1097/MD.0000000000001999.
 12. Wright J.T.Jr., Agodoa L., Contreras G., Greene T., Douglas J.G., Lash J. et al. African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Successful blood pressure control in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *Arch Intern Med*. 2002;162(14):1636–1643. doi: 10.1001/archinte.162.14.1636.
 13. Gross O., Tönshoff B., Weber L.T., Pape L., Latta K., Fehrenbach H. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with Alport's syndrome. *Kidney Int*. 2020;97(6):1275–1286. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.015.
 14. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. 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(3):145–153. doi: 10.1056/NEJM20001203420301.
 15. Zidek W., Schrader J., Lüders S., Matthaei S., Hasslacher C., Hoyer J. et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovascular Diabetology*. 2012;11.1. doi: 10.1186/1475-2840-11-1.
 16. DREAM Trial Investigators, Dagenais G.R., Gerstein H.C., Holman R., Budaj A., Escalante A. et al. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1007–1014. doi: 10.2337/dc07-1868.
 17. Chang C.H., Lin J.W., Caffrey J.L., Wu L.C., Lai M.S. Different angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015;28(6):823–830. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
 18. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошницин В.Л., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2630.
 19. Шляхто Е.Б., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
 20. Amat-Santos I.J., Santos-Martinez S., López-Otero D., Nombela-Franco L., Gutiérrez-Ibanes E., del Valle R. et al. Ramipril in High Risk Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(3):268–276. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.040.
 21. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;02:10–18. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-02-2019/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_klinike_vnutrennikh_bolezney_skvoz_prizmu_multimorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti.
 22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Толпыгина С.Н. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(1):20–28. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=15206916/>.
 23. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С., Небиеридзе Д.В., Чазова И.Е. 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;7(2):65–71. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9952254>.
 24. Велижанова И.А., Гапон Л.И., Велижанова Е.С., Шупина М.И., Рудаков А.В., Бондаренко Т.С. Опыт применения рамиприла у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (исследование ОПТИМИСТ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;5(6):13–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13027036>.
 25. Ткачев О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Фролова Е.В., Ларина В.Н., Остапенко В.С. и др. *Старческая астения: клинические рекомендации*. М.; 2018. Режим доступа: https://gdvov.ru/geriatria/dl_vrachei/klinrek/klra.pdf.
 26. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
 27. Porter A.M. Ramipril in non-diabetic renal failure (REIN study) Ramipril Efficiency in Nephropathy Study. *Lancet*. 1997;350(9079):736–737. doi: 10.1016/S0140-6736(05)63539-8.
 28. Tomszany J. et al. RAMONA study. Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*. 2013;17(2):49–96.
 29. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *N Engl J Med*. 2000;342:145–153. doi: 10.1056/NEJM20001203420301.
 30. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997;349(9069):1857–1863. doi: 10.1016/S0140-6736(96)11445-8.
 31. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., Doris C., Yi Q., Smith S. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*. 2001;103(7):919–925. doi: 10.1161/01.cir.103.7.919.
 32. Sika M., Lewis J., Douglas J., Erlinger T., Dowie D., Lipkowitz M. et al. Baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Clinical Trial and Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):78–89.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.03.004.
 33. Wright J.T.Jr., Kusek J.W., Toto R.D., Lee J.Y., Agodoa L.Y., Kirk K.A. et al. Design and baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *Control Clin Trials*. 1996;17(4 Suppl):3–16. doi: 10.1016/S0197-2456(96)00081-5.
 34. Appel L.J., Middleton J., Miller E.R. 3rd, Lipkowitz M., Norris K., Agodoa L.Y. et al. The rationale and design of the AASK cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):166–172. doi: 10.1097/01.asn.0000070081.15137.0.
 35. DREAM Trial Investigators, Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C., Pogue J., Sheridan P., Dagenais G. et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551–1562. doi: 10.1056/NEJMoa065061.
 36. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C., Muiesan M.L., Zanchetti A. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens*. 1995;13(11):1325–1334. doi: 10.1097/00004872-199511000-00015.
 37. Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K., Juenger C., Heer T., Meisenzahl C. et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1045–1049. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02767-4.
 38. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet*. 1993;342(8875):821–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8104270/>.
 39. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The Angiotensin-converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):881–888. doi: 10.1016/S0735-1097(99)00634-8.