

Новые европейские рекомендации по артериальной гипертензии: акцент на комбинированную терапию

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, начальник научно-образовательного центра¹

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, Заслуженный врач России

И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², Заслуженный врач России

А. В. Созыкин, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения¹

¹ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

New European guidelines for hypertension: an emphasis on combination therapy

E. E. Averin, A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, A. V. Sozykin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre; Moscow, Russia

Резюме

Изменения клинических рекомендаций по ведению пациентов с артериальной гипертензией меняют парадигму как по уровням достижения целевых значений артериального давления (АД), так и по подходу к инициации терапии. Пересмотр целевых уровней в европейских рекомендациях выделил две категории пациентов с оптимальным целевым уровнем САД 130–140 мм рт. ст.: пациенты старше 65 лет и с хронической болезнью почек. Остальные категории пациентов должны стремиться к целевым уровням САД 120–130 мм рт. ст. Постановка диагноза стала возможна по домашнему измерению АД, что поможет в случаях маскированной АГ и АГ «белого халата». Важным аспектом в изменении терапии стало принятие пошаговой стратегии с преимущественным использованием фиксированных комбинаций. Все пять основных классов препаратов могут применяться для лечения АГ. Рациональным считается применение статинов у пациентов с АГ, начиная с умеренного риска. Антиагреганты показаны только для вторичной профилактики. При выборе конкретных комбинаций для ведения пациентов с АГ наибольшее внимание рационально уделить тем молекулам, которые доказали свою эффективность, а следовательно, вошли в клинические рекомендации по лечению больных с ишемической болезнью сердца и особенно с хронической болезнью сердца (ХСН). Именно доказанные эффективность и безопасность препарата (молекулы) на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума позволяют быть уверенным в правильности терапии в течение всей жизни пациента, а также соблюсти принцип преемственности терапии при развитии. Как мы помним, именно клинические рекомендации по ХСН стали регулятором, ограничивающим количество молекул в каждом классе (например, в европейских рекомендациях: иАПФ — 5 молекул, сартаны — 3 молекулы, бета-блокаторы — 4 молекулы). Рамиприл является той молекулой, которая соблюдает все принципы преемственности терапии на протяжении всей жизни пациента. В данной статье рассмотрены изменения рекомендаций по АГ и возможности применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина у этой категории пациентов.

Ключевые слова: фиксированные комбинации, рамиприл, амлодипин, клинические рекомендации.

Summary

Changes in clinical guidelines for the management of patients with arterial hypertension change the paradigm both in terms of attaining target blood pressure (BP) values and in the approach to initiating therapy. The revision of target levels in the European recommendations identified two categories of patients with an optimal target level of SBP of 130–140 mm Hg: patients over 65 years and with chronic kidney disease. The remaining categories of patients should aim for target levels of the SBP of 120–130 mm Hg. The diagnosis was made possible by home measurement of blood pressure, which will help in cases of masked hypertension and hypertension of the white coat. An important aspect in the change of therapy was the adoption of a step-by-step strategy with the predominant use of fixed combinations. All five main classes of drugs can be used to treat hypertension. The use of statins in patients with hypertension is considered rational, starting with a moderate risk. Antiplatelet agents are indicated for secondary prophylaxis only. When choosing specific combinations for the management of patients with hypertension, it is rational to give the most attention to those molecules that have proven to be effective and, consequently, are included in clinical guidelines for treating patients with ischemic heart disease and especially with chronic heart disease (CHF). It is the proven efficacy and safety of the drug (molecule) throughout the entire cardiovascular-renal continuum that allows one to be confident of the correctness of therapy throughout the patient's life, as well as to observe the principle of continuity of therapy during development. As we remember, it was the clinical recommendations on CHF that became the regulator that limits the number of molecules in each class (for example, in the European recommendations: an ACE inhibitor — 5 molecules, sartans — 3 molecules, beta-blockers — 4 molecules). Ramipril is the molecule that follows all the principles of continuity of therapy throughout the patients life. This article describes the changes in the recommendations for hypertension and the possibility of using a fixed combination of ramipril and amlodipine in this category of patients.

Key words: fixed combinations, ramipril, amlodipine, clinical guidelines.

За последний год обновились американские и европейские рекомендации по артериальной гипертензии (АГ). В них произошли важные изменения, которые значительно меняют подходы к терапии пациентов с артериальной гипертензией.

В настоящей статье мы будем рассматривать в первую очередь изменения, произошедшие в европейских рекомендациях [1]. Необходимо отметить изменение целевых показателей артериального давления (АД). Что-

бы легче было запомнить, каким категориям пациентов какого уровня целевого АД необходимо достигать, мы адаптировали таблицу в простой треугольник и разбили сектора по цветам.

Так, нижний синий сектор треугольника обозначает рекомендуемый целевой уровень диастолического артериального давления (ДАД). У всех категорий пациентов целевое ДАД должно находиться в диапазоне от 70 до 80 мм рт. ст.



Рисунок 1. Целевые уровни АД для различных категорий пациентов (адаптировано из европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ [1]). Примечание: ТИА — транзиторные ишемические атаки; ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь сердца.

Таблица 1
Диагностические критерии АГ по уровням АД при различных типах измерения АД

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Офисное АД	≥ 140	и (или) ≥ 90
Домашнее измерение АД	≥ 135	и (или) ≥ 85
Суточное мониторирование АД		
День (бодрствование)	≥ 135	и (или) ≥ 85
Ночь (сон)	≥ 120	и (или) ≥ 70
24-часовое (среднесуточное)	≥ 130	и (или) ≥ 80



Рисунок 2. Пошаговый антигипертензивный алгоритм [1].

Верхний левый зеленый сектор — это целевой уровень САД в диапазоне от 120 до 130 мм рт. ст., должен удерживаться у пациентов до 65 лет, у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), с сахарным диабетом (СД) или перенесшим мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Следует отметить тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД у пациентов с сахарным диабетом составлял 140/85 мм рт. ст. В последних рекомендациях его вернули, как было ранее, к отметке 130/80 мм рт. ст.

Верхний правый оранжевый сектор — это целевой уровень САД в диапазоне от 130 до 140 мм рт. ст., должен удерживаться у пациентов старше 65 лет или у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Следует отметить

тот факт, что в прошлых рекомендациях целевой уровень АД у пациентов с поражением почек и протеинурией был 130/80 мм рт. ст.

Для постановки диагноза мы ранее использовали два метода измерения артериального давления: первый — офисное давление (например, измерение на приеме в поликлинике), второй — суточное мониторирование АД. На данный момент у нас появилась еще одна возможность для постановки диагноза АГ — домашнее измерение АД самим пациентами. Этот вид измерения особенно помогает нам, когда мы подозреваем маскированную АГ или АГ белого халата.

Особо стоит остановиться о пороговых значениях АД как диагностического критерия АГ при различных видах измерений АД.

После того как мы поставили диагноз «артериальная гипертензия» и определились, к какому целевому уровню у конкретного пациента мы должны вместе с ним стремиться, нам необходимо понимать, какой алгоритм терапии выбрать.

Как видно из рис. 2, выделяются несколько важных аспектов в новых европейских рекомендациях.

1. У подавляющего числа пациентов терапии АГ должна начинаться с комбинированной терапии.
2. Предпочтение отдается фиксированной комбинации, т. е. когда в одной таблетке находится несколько действующих веществ. Например, Эгипрес, когда в одной таблетке находятся иАПФ рамиприл и блокатор кальциевых каналов амлодипин.
3. Переход к пошаговой стратегии терапии, при которой на первом шаге — два антигипертензивных препарата в одной таблетке, а на втором — три препарата и тоже в одной таблетке.
4. При недостижении на трех антигипертензивных средствах в одной таблетке индивидуального целевого уровня АД можно подключить вторую таблетку и предпочтительно спиронолактон в дозе 25–50 мг.
5. Монотерапия возможна у пациентов с низким риском и I степенью АГ (САД < 150 мм рт. ст.) или у очень пожилых (старше 80 лет) или хрупких пациентов.

Все пять классов антигипертензивных средств могут использоваться для ведения пациентов. Для большинства пациентов на первом шаге рационально использовать иАПФ или сартаны совместно с дигидропиридиновым антагонистом кальция или, при наличии задержки жидкости, с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком. На втором шаге применяются уже все три эти составляющие: иАПФ/сартан + антагонист кальция + диуретик.

Что касается диуретической терапии, то при артериальной гипертензии возможно использование и торасемида при сочетании с ХСН или заболеваниями почек [32–36].

Ежедневно в нашей работе возникает вопрос: «Как из множества препаратов выбрать подходящий для моих пациентов?» В данной статье мы постараемся взглянуть на эту проблему с точки зрения результатов последних лет как рандомизированных клинических исследований, так и исследований реальной клинической практики.

Многие ученые придерживаются мнения, что при ведении больных с АГ сразу необходимо использовать те препараты, которые доказали свою высокую эффективность, безопасность и приверженность на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума. Имеется в виду, что препараты должны быть показаны при ИБС и ХСН.

Учитывая вышесказанное (разрешенное применение и первоочередность названия), можно предположить, что иАПФ могут быть препаратом выбора для пациентов с АГ. Более того, международные клинические рекомендации при ХСН жестко ограничивают список иАПФ, которые могут быть назначены. Это связано с тем, что только пять иАПФ доказали свою эффективность при лечении пациентов с ХСН: рамиприл, каптоприл, эналаприл, лизиноприл и трандалоприл. В последних Американских рекомендациях по ХСН, опубликованных в 2018 году [4], отсутствует трандалоприл, впрочем, и на российском рынке его давно не видно.

В последних американских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [6] при сопутствующей почечной недостаточности в первую очередь должны быть назначены иАПФ для замедления прогрессирования хронической болезни почек. В случае, если иАПФ не переносятся, можно назначить сартаны.

Как видно из европейского алгоритма (рис. 5), иАПФ также стоят в первой линии назначения у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек.

Реально в нашем арсенале остаются четыре иАПФ. По сложившейся многолетней традиции каптоприл мы используем в экстренных случаях. Однако следует помнить, что часть пациентов принимают каптоприл на постоянной ежедневной основе. В этом случае обязательно говорить о трехкратном ежедневном приеме, так как препарат короткодействующий. При двух- и однократном применении возрастает риск сердечно-сосудистых катастроф (рис. 6) [5]. Эналаприл должен применяться два раза в день, что снижает приверженность к терапии. Остаются лизиноприл и рамиприл. По нашему мнению, это оптимальные иАПФ. Дополнительным аргументом в их пользу является наличие с ними фиксированных комбинаций, требующихся для большинства пациентов с АГ.

Интересной особенностью рамиприла является то, что он выводится двумя основными путями: через печень и почки. Это позволяет ему безопасно использоваться не только у пациентов с известными заболеваниями печени или почек, но и при неизвестном функциональном состоянии на момент назначения состояния этих органов. Более того, рамиприл может применяться как утром, так и вечером вне зависимости от приема пищи. Это крайне важный аспект, так как у тучных пациентов или с сахарным диабетом часто изменяется суточный профиль АД (часто нондиперы и найтпикеры) и часть антигипертензивной терапии необходимо перенести на вечерний прием.

Рисунок 6. Риск смерти пациентов в зависимости от принимаемого иАПФ.



Рисунок 3. Сердечно-почечный континуум адаптировано из оригинала V. Dzau, E. Braunwald [2].

иАПФ	Стартовая доза (мг)	Целевая доза (мг)
Каптоприл ^а	6,25 (3 раза в день)	50 (3 раза в день)
Эналаприл	2,5 (2 раза в день)	20 (2 раза в день)
Лизиноприл ^б	2,5 - 5	20 - 35
Рамиприл	2,5	10
Трандалоприл ^а	0,5	4

а – целевые дозы указаны для пациентов после инфаркта миокарда

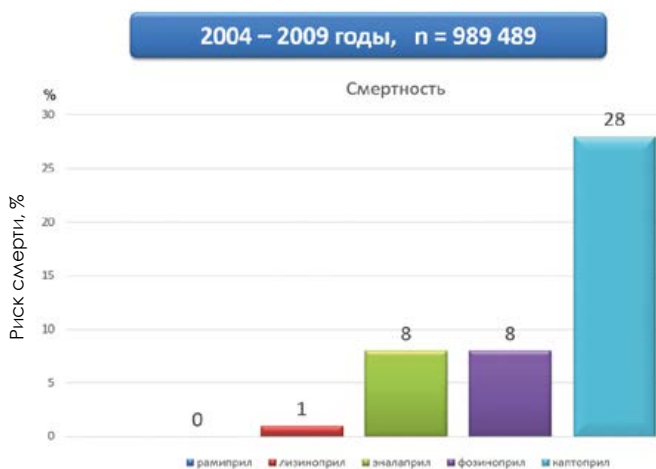
б – высокие дозы показали снижение заболеваемости и смертности по сравнению с низкими дозами. Оптимальная доза в РКИ не определена.

Рисунок 4. иАПФ, имеющие доказательную базу применения у пациентов с ХСН на основании европейских рекомендаций по ведению больных с ХСН [3].

АГ + ХБП 2018 (ESC)



Рисунок 5. Алгоритм терапии больных с АГ и заболеваниями почек на основании европейских рекомендаций по ведению больных с АГ [1].



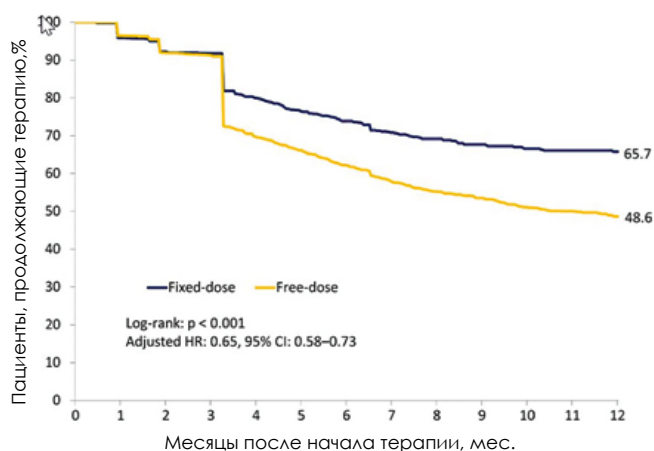


Рисунок 7. Приверженность пациентов, принимающих фиксированную комбинацию «рамиприл + амлодипин» и свободную комбинацию этих компонентов.



Рисунок 8. Приверженность пациентов к терапии на свободной и фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина.

Набор показаний к применению рамиприла актуален в эпоху коморбидных пациентов:

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность 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, чрезкожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Особенно два последних показания приобретают высокое значение из-за того, что во всем мире и в России, в частности, нарастает количество пациентов с коморбидностями, такими как сахарный диабет второго типа, а также больных, перенесших кардиохирургические вмешательства [8–31]. Доказанное снижение риска сосудистых катастроф у этих категорий пациентов является значимым аргументом в пользу назначения рамиприла и широкого

его использования в повседневной клинической практике. Так, в крупном двойном слепом рандомизированном проспективном исследовании HOPE с участием более 9,5 тысячи больных [41] рамиприл по сравнению с плацебо у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений статистически снизил риск сердечно-сосудистой смерти на 26%, острого инфаркта миокарда на 20%, инсульта на 32%.

В работе P. Bramlage с соавт. [7], опубликованной в апреле 2018 года, сравнили фиксированную и свободную комбинацию рамиприла и амлодипина по эффективности снижения АД и приверженности к терапии на протяжении года у более чем 70 тысяч пациентов. При схожем первоначальном снижении АД на фиксированной и свободной комбинации препаратов выявили разницу в приеме препаратов в течение года (рис. 7). Так, пациенты, принимающие фиксированную комбинацию, достоверно дольше соблюдают назначения врача и принимают препараты. Напротив, больные, использующие свободную комбинацию (две таблетки: отдельно рамиприл и амлодипин) чаще самостоятельно прекращали прием обоих или одного из препаратов. Только 20% пациентов на свободных комбинациях правильно соблюдали назначения врачей более 90% времени. Те, кто принимали фиксированную комбинацию рамиприла и амлодипина, в России известную как Эгипрес, почти в 2,5 раза были дисциплинированней. Так, 37,7% на фиксированной комбинации соблюдали все назначения более 90% времени. Количество пациентов, время от времени пропускавших приемы препаратов, было схоже. Еще одно важное различие было в количестве пациентов, принимавших лекарственные препараты менее 50% времени или бросивших их прием самостоятельно. 46,2% пациентов на свободных комбинациях постоянно не соблюдали назначения или бросили принимать лекарственные средства, и было только 30,2% таких пациентов, принимавших фиксированные комбинации.

К концу года менее половины продолжили прием свободной комбинации. Из этого мы можем сделать вывод о том, что на решение о прекращении приема препаратов влияет не степень снижения АД, а количество принимаемых таблеток.

Эти данные соответствуют опубликованной в 2017 году работе G. Simonyi и T. Ferenci [37], в которой более чем на 90 тысячах пациентах было показано, что их приверженность на фиксированных комбинациях рамиприла и амлодипина через год выше практически на 80%, чем на этих действующих веществах, но в свободной комбинации (рис. 8). Было показано, что пациенты на свободной комбинации только 189,9 дня, т.е. полгода, соблюдают полностью назначения врача. В то же время пациенты на фиксированных комбинациях соблюдают назначения врача 270,6 дня.

На часто задаваемый вопрос о том, на какой комбинации иАПФ, с амлодипином или с гидрохлортиазидом, пациенты дольше соблюдают прописанный режим терапии, можно ответить результатами недавно завершеного исследования (рис. 9). В это исследование было включено почти 40 тысяч пациентов [38]. Через год терапии оказалось, что те пациенты, которые принимали в фиксированной

комбинации рамиприл и амлодипин, в значимо большей степени остались привержены терапии, чем пациенты, принимавшие рамиприл и гидрохлортиазид (54 против 29% соответственно). Из 360 дней пациенты с комбинацией, включающей амлодипин, соблюдали терапию девять месяцев, а включавшей гидрохлортиазид — только 5,9 месяца.

В России есть комбинация рамиприла и амлодипина — это Эгипрес. На этом препарате выполнено несколько крупных исследований RAMONA и RAMSES, включавших в себя более 12 тысяч пациентов [39, 40]. По результатам этих исследований в 2017 году был проведен симпозиум в Милане на европейской конференции по АГ. В этих исследованиях приняли участие люди с метаболическим синдромом, особенно в исследовании RAMSES [40] (рис. 10) — исследование на пациентах из реальной клинической практики. Стоит отметить, что достижение целевых значений у этой сложной категории больных в исследовании достигло 74,2% уже в первые шесть месяцев терапии. Таким образом, широкое внедрение этой комбинации для ведения пациентов с АГ потенциально может улучшить в три раза достижение целевых значений АД у наших пациентов.

В дополнение к высокой эффективности Эгипреса в этих исследованиях отмечено очень низкое число нежелательных явлений, связанных с препаратом, причем серьезных нежелательных явлений не было зафиксировано вообще. Неожиданным оказалось достижение в результате лечения Эгипресом среднего снижения частоты сердечных сокращений на 5,5 уд./мин. без какого-либо прямого отрицательного хронотропного действия. Этот эффект скорее всего является следствием непрямого снижения тонуса симпатической нервной системы в связи со снижением артериального давления. Этот аспект крайне важен для пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, так как у них повышается тонус симпатической нервной системы. Это подтвердилось в ходе субанализа этого исследования. Снижение АД сопровождалось изменением частоты пульса, которая снизилась с $78,0 \pm 8,47$ уд./мин. (первый визит) до $72,9 \pm 6,02$ уд./мин. (третий визит через четыре месяца), следовательно, она уменьшилась на $5,1 \pm 7,51$ уд./мин. ($p < 0,0001$).

Безопасность и метаболическое действие препарата Эгипрес оценивались в подгруппе больных с сахарным диабетом в качестве вторичной конечной точки исследования. Что касается липидов, уровень общего холестерина снизился с $5,50 \pm 1,13$ до $5,20 \pm 0,95$ ммоль/л ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП — с $3,20 \pm 0,93$ до $3,00 \pm 0,77$ ммоль/л, уровень триглицеридов уменьшился с $2,20 \pm 1,14$ до $2,00 \pm 1,97$ ммоль/л ($p < 0,001$), в то время как уровень ЛПВП увеличился на 4,1% ($p = 0,0012$) к концу четвертого месяца. В отношении углеводного обмена уровень глюкозы в крови натощак снизился с $7,20 \pm 1,88$ до $6,70 \pm 1,38$ ммоль/л ($p < 0,0001$), при этом уровень HbA1c снизился на 4,6% (абсолютное значение на 0,3 единицы) ($p < 0,0001$). Не было обнаружено никаких других значимых изменений в результатах лабораторных анализов. Пациенты с сахарным диабетом хорошо переносили различные фиксированные дозы комбинации рамиприла и амлодипина, поскольку

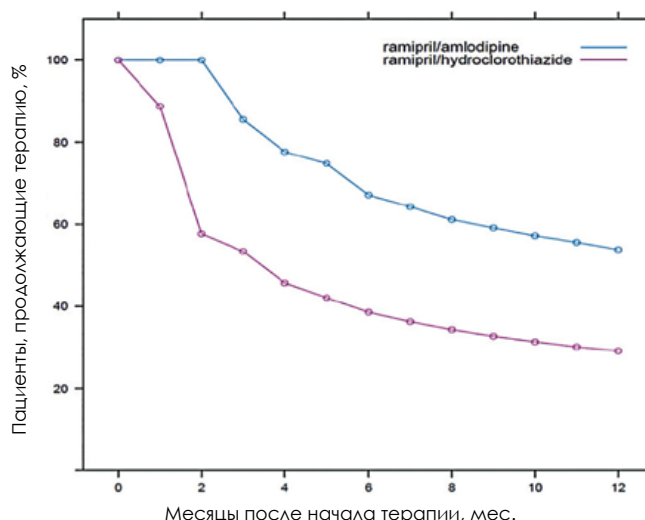


Рисунок 9. Приверженность пациентов к терапии на фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина в сравнении с рамиприлом и гидрохлортиазидом.

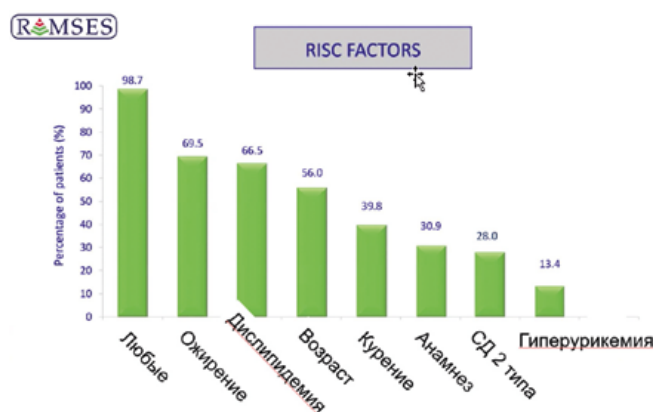


Рисунок 10. Распределение факторов риска у пациентов в исследовании RAMSES.



Рисунок 11. Алгоритм ведения пациентов с артериальной гипертензией (адаптировано из европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ [1] и дополнено Е.Е. Авериним).

никаких нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не возникало.

В последних европейских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [1] добавились новые факторы риска: курение в прошлом, преждевременная менопауза, психосоциальный стресс, ЧСС более 80 уд./мин. и гиперурикемия.

В подисследовании RAMONA [39] через четыре месяца терапии Эгипресом было зафиксировано достоверное снижение уровня мочевой кислоты с $360,00 \pm 94,98$ до $349,70 \pm 97,58$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Это дополнительный аргумент для более широкого внедрения Эгипреса в повседневную практику.

Применение комбинации иАПФ и антагониста кальция позволяет снизить частоту побочных действий препаратов. Как известно, отечность голеней является наиболее частым дозозависимым побочным эффектом применения АК дигидропиридиновой группы. В основе развития этого побочного эффекта лежит артериолярная дилатация, приводящая к повышению внутрикапиллярного давления (внутрикапиллярной гипертензии) и усилению экссудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. При этом не происходит повышения объема циркулирующей плазмы и задержки натрия, поскольку дигидропиридиновые АК обладают собственным натрийуретическим действием. Ингибиторы АПФ вызывают вазодилатацию посткапиллярных венул и снижают повышенное гидростатическое давление в капиллярах, препятствуя развитию отеков голеней, что увеличивает приверженность пациентов к лечению.

Базовый алгоритм ведения пациента с артериальной гипертензией включает в себя не только антигипертензивную терапию, но и статинотерапию, антиагрегантную терапию при вторичной профилактике и коррекцию электролитных нарушений (рис. 11).

Выводы

1. Терапию АГ следует начинать у большинства пациентов с фиксированной комбинации иАПФ и антагониста кальция. Например, Эгипрес (рамирил + амлодипин).
2. На приверженность терапии оказывает влияние в большей степени не степень снижения АД, а количество принимаемых таблеток.
3. Рамирил может служить фундаментом успешной антигипертензивной терапии за счет:
 - однократного приема в день;
 - доказанной клинической эффективности на протяжении всего сердечно-сосудисто-почечного континуума;
 - расширенного списка показаний (АГ, ХСН, постинфарктные пациенты, диабетическая и недиабетическая нефропатия и снижение риска сердечно-сосудистых катастроф, в том числе у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства).
4. Собственные крупномасштабные клинические исследования на тысячах больных с АГ позволяют рекомендовать Эгипрес как высокоэффективный и безопасный антигипертензивный препарат первой линии терапии.

Список литературы

1. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Eur Heart J*. 2018 Sep 1; 39 (33): 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
2. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991 Apr; 121 (4 Pt 1): 1244–63.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, Butler J, Davis LL, Fonarow GC, Ibrahim NE, Jessup M, Lindenfeld J, Maddox TM, Masoudi FA, Motiwala SR, Patterson JH, Walsh MN, Wasserman A. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 16; 71 (2): 201–230. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.025.
5. Chang CH, Lin JW1, Caffrey JL2, Wu LC3, Lai MS Different Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the associations with overall and cause-specific mortalities in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. 2015 Jun; 28 (6): 823–30. doi: 10.1093/ajh/hpu237.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbigele B, Smith SC Jr, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA Sr, Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15; 71 (19): e127–e248. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. Bramlage P, Schmidt S, Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81958 patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Apr; 20 (4): 705–715. doi: 10.1111/jch.13240.
8. Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастион. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016. Т. 4. № 11. С. 40–46.
9. Самко А.Н., Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Ниязова-Карбен З.А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнчу Б., Каадыфи С., Темамогумари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И.В., Созыкин А.В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш.Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б.С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHEOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. *Терапевтический архив*. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
10. Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет*. 2016. № 13. С. 81–84.
11. Долгушев Д.А., Свистов А.С., Никитин А.Э., Рыжман Н.Н., Сухов В.Ю., Воронин С.В., Алферов П.К., Алферов С.П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения ХСН и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
12. Аверин Е.Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
13. Филиппов В.Ю., Никитин А.Э., Свистов А.С., Белевитин А.Б., Тиренко В.В., Коханский М.Е., Морозов С.А. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002. № 28. С. 29–32.
14. Арутюнян Е.Г., Макиев Р.Г., Никитин А.Э., Рыжман А.С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболитика. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 110–113.
15. Аверин Е.Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
16. Никитин И.Г., Джигоева О.Н., Орлов Д.О., Резник Е.В., Родоман Г.В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. *РМЖ (Кардиология)*. 2018. № 6 (1), стр. 33–42.
17. Кичин В.В., Созыкин А.В., Юрищев А.Ю., Бадиков Э.Ф., Лобода А.А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием (Зотаролimus). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
18. Аверин Е.Е., Апухтин А.Ф., Деларю В.В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юристы-Правовед*. 2010. № 4. С. 42–44.
19. Созыкин А.В., Широков Р.О., Меркулов Е.В., Жамгырчиев Ш.Т., Самко А.Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007. № 3. С. 5.

20. Никитин И. Г., Резник Е. В., Лазарев В. А., Перснова Е. Д., Комиссарова М. С., Саликов А. В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов, Тезисы докладов. 2018. С. 106–107.
21. Меркулов Е. В., Самко А. Н., Ширяев А. А., Левицкий И. В., Созыкин А. В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдельных результатов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2005. № 7. С. 69–70.
22. Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. Врач. 2010. № 7. С. 19–22.
23. Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эренучу Б., Кадайфчи С., Темамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента tаis: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
24. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
25. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Лопухова В. В., Булкина О. С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента сайфер. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. № 14. С. 21–21а.
26. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Анисимова А. В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Том 117, Выпуск 2. Инсульт, № 3; стр. 3–10.
27. Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. Журнал сердечная недостаточность. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
28. Созыкин А. В., Самко А. Н., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Руда М. Я. Возможности чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. Диагностическая и интервенционная радиология. 2007. Т. 1. № 4. С. 39–50.
29. Свистов А. С., Филиппов А. Е., Никифоров В. С., Никитин А. Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. Санкт-Петербург, 2004.
30. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. Терапия. 2017. № 2 (12), том 3, стр. 3–14.
31. Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. Журнал сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
32. Компаниец О. Г., Аверин Е. Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013. Т. 10. № 1. С. 62–65.
33. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 10. С. 18–23.
34. Аверин Е. Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. Журнал Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
35. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 33. С. 24–32.
36. Никитин И. Г., Алиева А. М., Стародубова А. В., Гогова Л. М., Громова О. И., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Кисляков В. А., Лукьянчук А. Е., Ковтюх И. Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016. № 3, стр. 78–84.
37. Simonyi G, Ferenci T. One year adherence of ramipril versus ramipril/amlodipine fixed dose combination therapy in hypertension. *Orv Hetil*. 2017 Oct; 158 (42): 1669–1673. doi: 10.1556/650.2017.30882.
38. Simonyi G, Ferenci T, Alföldi S, Farsang C. Ramipril + amlodipine and ramipril + hydrochlorothiazide fixed-dose combinations in relation to patient adherence. *J Int Med Res*. 2016 Oct; 44 (5): 1087–1091. doi: 10.1177/0300060516645004.
39. Tomcsany J, et al. RAMONA study. *Hypertonia és Nephrologia* 2013; 17 (1): 34–38.
40. Tomcsany J, et al. RAMONA study. *Hypertonia és Nephrologia* 2015; 19 (5–6): 15–21.
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: 145–153.



4-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии (ФАКТplus2019)

ФАКТ^{PLUS}МОСКВА

21–23 марта 2019 года, Москва, отель «Золотое кольцо»

www anticoagulants.ru