Ю.А. КАРПОВ, д.м.н., профессор, О.С. БУЛКИНА, к.м.н. Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АГ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Повышенное артериальное давление (АД) – главный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности, связанной с ними, в нашей стране [1]. Артериальную гипертонию (АГ) часто называют «немой убийцей», так как заболевание может не сопровождаться какой-либо симптоматикой и не проявляется вплоть до возникновения грозных осложнений – инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения. Вместе с тем существуют убедительные доказательства улучшения прогноза при регулярном применении антигипертензивных препаратов, а достижение контроля АД (целевой уровень) является решающим фактором в снижении риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [2, 3]. В этой статье будут рассмотрены последние по времени результаты клинических исследований и рекомендаций по ведению пациентов АГ, выбор оптимальной тактики ведения и достижения целевого уровня АД, приверженность лекарственной терапии и преодоление барьеров на пути к контролю АД. Представленный клинический случай поможет практическому врачу в сложной ситуации сделать правильный выбор антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, антигипертензивная терапия, рамиприл, амлодипин.

Y.A. KARPOV. MD. Prof., O.S. BULKINA. PhD in Medicine Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow COMBINATION THERAPY OF AH IN CLINICAL PRACTICE

High blood pressure (BP) is thr major independent risk factor for cardiovascular disease and the associated high mortality in this country. [1] Arterial hypertension (AH) is often called the silent killer because the disease may proceed without any symptoms and does not manifest itself until the occurrence of severe complications - myocardial infarction or cerebrovascular disease. However, there is convincing evidence for the forecast improvement with regular use of antihypertensive drugs, while achievement of blood pressure control (target level) is a crucial factor in reducing the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events. [2, 3] The article examines the results of the most recent clinical trials and guidelines on the management of hypertensive patients, the choice of the best management approach and achievement of the target BP levels, adherence to drug therapy and overcoming barriers to blood pressure control. A clinical case is described which could help the practitioner to make the right choice of antihypertensive therapy in a challenging situation.

Keywords: hypertension, blood pressure, antihypertensive therapy, ramipril, amlodipine.

КОНТРОЛЬ АД КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ АГ

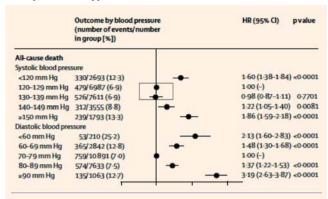
Как ранее показали эпидемиологические наблюдения, риск фатальных событий, связанных с коронарными и церебральными катастрофами, прогрессивно и линейно нарастает начиная с уровня артериального давления (АД) 115/75 мм рт. ст. [4]. Недавно опубликованные результаты крупного регистра пациентов стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) с анализом 4-летнего наблюдения за 22 692 участниками указывают на то, что частота развития сердечно-сосудистых событий была минимальная при систолическом АД (САД) в диапазоне от 120 до 139 мм рт. ст. (puc. 1), а при более низком и более высоком уровне АД значительно увеличивалась [5]. Эти и другие данные учитываются при создании клинических рекомендаций, в которых указывается необходимость контроля за уровнем АД и достижением его целевых значений. Летом 2016 г. были представлены новые рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от имени 10 Европейских обществ, включая Европейское общество кардиологов (ESC) [3]. В этом важном документе имеется раздел, посвященный рекомендациям по профилактике осложнений у пациентов АГ. В нем нашли отражения те данные, которые были получены в последнее

время, включая результаты крупного клинического исследования SPRINT [6], и связанные с ними изменения в ведении пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

ИССЛЕДОВАНИЕ SPRINT И НОВЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД

Главный вывод крупного проспективного контролируемого исследования SPRINT (9 361 пациент с АГ, средний возраст 68 лет, женщин 36%, среднее АД при включении 140/78 мм рт. ст. на фоне проводимой терапии) – большее снижение САД (ниже 120 мм рт. ст.), чем рекомендуется сегодня (ниже 140 мм рт. ст.), приводит к значительному снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), сердечно-сосудистой и общей смертности. Выраженность улучшения течения АГ оказалась настолько убедительной, что исследование было остановлено раньше предполагаемого при старте срока завершения на несколько лет. Следует напомнить, что в соответствии с протоколом исследования группа сравнения получала все необходимое лечение (в среднем пациент получал 1,8 антигипертензивных препаратов), которое позволяло осуществлять хороший контроль САД в группе стандартной терапии - в среднем 136,2 мм рт. ст. Это прекрасный результат, в полном соответствии с современны-

Pucyhok 1. Регистр CLARIFY: зависимость риска общей смертности от уровня сист. и диаст. АД



22 672 больных стабильной ИБС (включены 2009—2010 гг. в 45 странах в регистр CLARIFY) получали АД-снижающую терапию. Наблюдение 5 лет. Конечные точки – ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть

ми рекомендациями по ведению пациентов с АГ, в том числе российскими. Недавнее исследование ЭССЭ-РФ показало, что в реальной практике нашей страны такой контроль АД достигается только в четверти случаев, что говорит о явно недостаточной интенсивности лечения у подавляющего большинства пациентов АГ [7].

Можно выделить несколько практически важных аспектов, вытекающих из результатов исследования SPRINT. Во-первых, необходимо уделять повышенное внимание к контролю АД. В этом плане не только добиваться контроля АД меньше 140 мм рт. ст., но и у определенных групп больных (без инсульта в анамнезе, без сахарного диабета (СД), без поражения почек - критерии исключения в исследовании SPRINT) не опасаться большего снижения при условии хорошей переносимости. Во-вторых, усиление контроля АД в старшей возрастной группе пациентов с АГ (до 80 лет). Одним из особенностей этого исследования является участие большой группы пожилых пациентов, в том числе в возрасте 75 лет и старше, у которых достигнут значительный эффект в снижении риска смертельных исходов при ужесточении контроля за АД. Это особенно актуально, так как в последнее время высказывалось экспертное мнение о нецелесообразности снижения АД меньше 140 мм рт. ст. у лиц старше 60 лет ввиду отсутствия доказательств и даже внесения этого положения в новые американские рекомендации [8]. В-третьих, более широкое использование возможностей комбинированной терапии, особенно фиксированных комбинаций (ФК), значение которых в улучшении контроля АД и повышения приверженности лечению не вызывает никаких сомнений.

В таблице 1 представлены основные положения по целевому уровню АД у пациентов АГ из новых европейских рекомендаций по профилактике ССЗ [3]. Видно, что у активных пациентов младше 80 лет в качестве целевого АД может рассматриваться <140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. В то же время у некоторых из этих пациентов допускается контроль АД <120 мм рт. ст., в тех случаях, когда имеется высокий или очень высокий сер-

дечно-сосудистый риск и хорошо переносится многокомпонентная АД-снижающая терапия. Класс этой рекомендации IIb, что означает возможность ее применения по усмотрению лечащего врача. Эти данные еще раз подтверждают необходимость более интенсивного контроля АД у отдельных групп пациентов с АГ.

Практически одновременно с результатами исследования SPRINT в журнале Lancet был опубликован метаанализ 19 исследований с участием 44 989 пациентов оценки эффективности и безопасности стратегий интенсивного снижения АД [9]. Среди включенных в этот метаанализ пациентов АГ были зарегистрированы 2 496 случаев крупных сердечно-сосудистых событий в течение в среднем 3,8 года наблюдений (от 1,0 до 8,4 года). АД у пациентов с более интенсивной терапией составляло в среднем 133/76 мм рт. ст., а в группе менее интенсивной терапии – 140/81 мм рт. ст. Интенсивное лечение с целью снижения АД приводило к значительному снижению риска всех крупных сердечно-сосудистых событий на 14%, инфаркта миокарда (ИМ) на 13%, инсульта на 22%, альбуминурии на 10% и прогрессирования ретинопатии на 19%. Однако более интенсивная терапия не оказывала видимого влияния на сердечную недостаточность (СН), сердечно-сосудистую смертность, общую смертность или развитие терминальной почечной недостаточности. Снижение риска ССО наблюдалось во всех группах пациентов, а дополнительное снижение АД было даже более эффективным у пациентов с САД менее 140 мм рт. ст. Серьезные нежелательные явления, связанные со снижением АД, были зарегистрированы всего в шести исследованиях, частота явлений составляла 1,2% в год в группе интенсивного снижения давления и 0,9% в группе менее интенсивного снижения АД (различие недостоверно).

Таблица 1. Европейские рекомендации по СС-профилактике – 2016

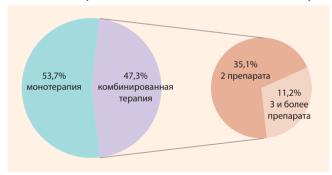
Основные позиции по артериальной гипертонии – целевое АД		
Рекомендации	Класс	Уровень
САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. рекомендован у всех пациентов АГ < 60 лет	I	В
У пациентов >60 лет с АД >160 мм рт. ст. рекомендовано снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст.	I	В
У активных пациентов <80 лет целевое АД может рассматриваться <140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. У некоторых из этих пациентов может рассматриваться АД <120 мм рт. ст., если (очень) высокий риск и переносится многокомпонентная АД-снижающая терапия	IIb	В
У индивидуумов >80 лет с исходным АД >160 мм рт. ст. рекомендуется снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст., поддерживая их хорошее физическое и умственное состояние	ı	В
У ослабленных пожилых пациентов следует соблюдать осторожность в интенсивности лечения (количество АД-снижающих препаратов) и целевого АД, тщательно мониторируя клинические эффекты лечения	lla	В

Таким образом, данные этого метаанализа подтверждают необходимость более интенсивного контроля АД в группах пациентов с АГ с высоким риском, т.е. результаты исследования SPRINT [6].

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОНТРОЛЕ АД

Все больше доказательств того, что многим больным с АГ необходимо применение комбинированной терапии. Об этом свидетельствует растущее число клинических испытаний и появление новых комбинированных лекарственных форм с фиксированной дозой. В ранее упоминавшихся европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. [3] одним из 4 ключевых положений раздела, посвященного АГ, является необходимость назначения комбинированной терапии большинству пациентов с АГ (табл. 2). Несмотря на хорошо установленные преимущества комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), по данным крупнейшего российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [10], в которое было включено 15 571 пациент из 10 субъектов нашей страны, практически в большинстве случаев используется монотерапия (рис. 2).

Рисунок 2. Режим приема антигипертензивных препаратов в России (по данным исследования ЭССЕ-РФ, 2015)



Наряду с уже ставшими традиционными комбинациями ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) с диуретиками, становятся все более популярными комбинации блокаторов кальциевых каналов (БКК) с препаратами, блокирующими активность ренинангиотензиновой системы. Повышенный интерес к этим комбинациям во многом связан с результатами крупного многоцентрового международного клинического исследования ACCOMPLISH, в котором сравнивалось влияние двух режимов комбинированной терапии на частоту сердечнососудистых событий у 10 700 больных с АГ высокого риска, иАПФ беназеприла с амлодипином либо с гидрохлоротиазидом [11]. Через 3 года это исследование было прекращено досрочно, поскольку были получены доказательства более высокой эффективности комбинации иАПФ с БКК. При одинаковом контроле за АД в этой группе было достоверное снижение риска развития ССО (первичная конечная точка) по сравнению с группой получавших комбинацию этого же иАПФ с диуретиком - на 20%.

Таблица 2. Европейские рекомендации по СС-профилактике – 2016

Основные позиции по артериальной гипертонии

- Повышенное АД является главным риск-фактором развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний.
- Решение начинать АД-снижающую терапию определяется уровнем АД и общего сердечно-сосудистого риска.
- Выгоды от лечения определяются главным образом снижением АД как такового, а не типом лекарства.
- Комбинированная терапия необходима для контроля АД у большинства пациентов АГ.

European Heart Journal 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

ИНГИБИТОРЫ АПФ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Ингибиторы АПФ широко используются в лечении больных АГ, острых форм ИБС, хронической СН. Результаты двух крупных рандомизированных клинических исследований HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation) и EUROPA (the European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease Study) показали значительные выгоды в улучшении прогноза при присоединении рамиприла и периндоприла соответственно к лечению пациентов стабильной ИБС или с высоким сердечно-сосудистым риском без СН [12, 13]. Однако эти два исследования проводились в то время, когда еще не было широкого применения статинов и двойной антиагрегантной терапии. Так как вполне вероятно, что широкое использование статинов и другой терапии в настоящее время могло ослабить благоприятные эффекты иАПФ и БАР, был проведен анализ настоящих данных для проверки утверждения, сохраняется ли благоприятный эффект иАПФ и БАР у пациентов со стабильной ИБС и высоким сердечно-сосудистым риском в эпоху частого применения статинов.

В новейший метаанализ было включено 10 исследований с изучением эффективности иАПФ и 5 исследований с изучением эффективности БАР, объединяющих 78 761 пациента с длительностью наблюдения в среднем 36 месяцев [14]. Лечение иАПФ ассоциировалось со снижением риска развития нефатального ИМ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,75-0,91), инсультов (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68-0,86), смертности от сердечно-сосудистой (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72-0,95) и от всех причин (ОР 0,86, 95% ДИ 0,80-0,93). Лечение БАР ассоциировалось только со снижением частоты инсультов (ОР 0,92, 95% ДИ 0,87-0,98). Было установлено, что по мере увеличения частоты применения статинов сохраняется тренд благоприятного влияния иАПФ в снижении сердечно-сосудистой смертности (р = 0,063). В заключение авторы пришли к выводу, что у пациентов со стабильной ИБС без СН иАПФ снижают риск ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности, в то время как иАПФ и БАР снижают риск развития инсультов.

Один из представителей большой группы иАПФ рамиприл. Препарат был детально изучен в нескольких крупномасштабных клинических исследованиях. Глобальный прорыв в применении иАПФ в современной кардиологии произошел после завершения крупного рандомизированного проспективного исследования НОРЕ с участием более чем 9 500 больных [12]. В этом исследовании рамиприл в суточной дозе 10 мг назначался для профилактики ССО у лиц с высоким риском осложнений и множественными факторами риска (АГ, ИБС, внекоронарный атеросклероз, СД и др.). Основные результаты исследования НОРЕ представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Исследование НОРЕ: влияние рамиприла на частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском осложнений без сердечной недостаточности



В этом исследовании благоприятное влияние рамиприла на риск ССО не зависело от снижения АД, пола и возраста больных, СД в анамнезе, ИБС, ИМ, давности и выраженности АГ, микроальбуминурии. Следует напомнить, что наличие АГ не было специальным критерием для включения в исследование, и АГ как фактор риска была у половины включенных. Благоприятный эффект рамиприла стал очевиден уже в течение первого года приема и в дальнейшем усиливался, что и стало причиной более раннего завершения исследования через 4,5 года.

В исследовании SECURE, проводившемся в рамках НОРЕ, у 732 больных оценивалось влияние рамиприла на развитие атеросклероза сонных артерий [15]. Было показано, что по сравнению с плацебо на фоне рамиприла в дозе 10 мг/сут в течение 4 лет замедлилось прогрессирование атеросклероза в сонных артериях по данным ультразвуковой допплерографии. Толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 37% в группе лечения рамиприлом в сравнении с плацебо.

Согласно результатам исследования НОРЕ, лечение рамиприлом 1 000 человек с множественными факторами риска ССЗ в течение 4 лет позволяет предотвратить у каждых 70 больных 150 случаев ССО и 18 случаев смерти от ССЗ. Кроме того, постоянный прием рамиприла хотя бы 25% больных с многочисленными факторами риска из развивающихся стран и 50% аналогичных больных из

развитых стран позволяет ежегодно предотвратить 2 млн сердечно-сосудистых и диабетических осложнений. Эти и другие данные позволяют рассматривать рамиприл как один из эффективных компонентов комбинированной терапии, включая не только контроль АД, но и доказательства снижения сердечно-сосудистого риска при длительном применении.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Накоплен большой опыт применения БКК, которые относятся к препаратам первой линии в лечении АГ. Метаанализ данных 147 многоцентровых клинических исследований (более 160 тыс. больных) с длительностью наблюдения от 2 до 8 лет показал, что наряду с препаратами, ингибирующими активность ренин-ангиотензиновой системы, БКК являются эффективными средствами профилактики ССО [7]. Проведенные исследования, такие как ALLHAT, INSIGHT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH, закрепили за БКК лидирующие позиции в лечении АГ [2]. Важная особенность БКК - это большой антигипертензивный потенциал, наряду с хорошей переносимостью и безопасностью, позволяющий некоторые из них, например дигидропиридиновые производные третьего поколения, применять практически без противопоказаний [2]. В отличие от диуретиков, БКК не вызывают неблагоприятных метаболических сдвигов - не влияют на уровень электролитов, липидов, мочевой кислоты, глюкозы в крови. От бета-блокаторов ритм-замедляющие БКК (верапамил) выгодно отличает отсутствие бронхообструктивного эффекта и вазоконстрикторного влияния на мелкие артериолы, что особенно важно у больных с обструктивными заболеваниями легких и заболеваниями периферических артерий. БКК никогда не вызывают кашля, который может появиться при назначении иАПФ.

Ранее была отмечена необходимость и большое клиническое значение адекватного контроля (достижение целевого уровня) АД у больных АГ. Вместе с тем среди экспертов продолжается дискуссия о наличии у определенных классов антигипертензивных препаратов «дополнительных» защитных свойств, что может быть причиной более значительного снижения риска сердечно-сосудистых событий у больного на фоне такой терапии, чем можно было ожидать, исходя только из величины гипотензивного эффекта. В нескольких клинических исследованиях изучалось влияние различных БКК у больных АГ и АГ с ИБС по сравнению с плацебо, диуретиками и бетаблокаторами на прогрессирование атеросклеротического процесса в сонных и коронарных артериях [16]. В этих исследованиях было доказано, что БКК по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами при одинаковом снижении АД предупреждают дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса в этих сосудистых бассейнах.

Возможно, именно замедлением прогрессирования атеросклероза сонных артерий объясняются данные, полученные во многих клинических исследованиях, ука-

зывающих на особенно выраженное снижение частоты развития нарушений мозгового кровообращения при лечении БКК [17]. По результатам этих и других проведенных исследований эксперты Европейского общества по АГ еще в 2007 г. внесли в рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения БКК дигидропиридиновой группы. В таблице 3, взятой из рекомендаций 2016 г., указываются те клинические ситуации, где определенный класс гипотензивных препаратов имеет преимущества при назначении [3]. В частности, БКК показаны для первоочередного назначения с целью контроля АД лицам с бессимптомным атеросклерозом, с заболеваниями, связанными с атеросклерозом периферических артерий (перемежающаяся хромота), после перенесенного инсульта, стабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) (недигидропиридиновые БКК), гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), изолированной систолической АГ у пожилых, при беременности.

Таблица 3. Антигипертензивные препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах

Клиническая ситуация	Препарат	
Бессимптомное поражение органов-мишеней		
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, БКК, БРА	
Бессимптомный атеросклероз	БКК, ингибитор АПФ	
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА	
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА	
Сердечно-сосудистое событие		
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД	
Инфаркт миокарда в анамнезе	ББ, ингибитор АПФ, БРА	
Стенокардия	ББ, БКК	
Сердечная недостаточность	Диуретик, ББ, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов	
Аневризма аорты	Бета-блокаторы	
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, ББ или антагонист минералокортикоидных рецепторов	
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	ББ, недигидропиридиновый БКК	
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА	
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, АК	
Другие		
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, АК	
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА	
Беременность	Метилдопа, ББ, БКК	
Негроидная раса	Диуретик, БКК	

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА И АМЛОДИПИНА

К преимуществам использования ФК относят выбор рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, лучшее органопротективное действие и снижение риска осложнений, сокращение количества принимаемых таблеток с существенным повышением приверженности пациентов к постоянному лечению, уменьшение затрат, связанное с более низкой ценой, чем сумма цен на входящие в эту комбинацию препаратов. Преимущества ФК были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32 331 пациента АГ [18]. В этой работе было показано не только повышение приверженности терапии на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивного лечения на 30%, а также снижение количества нежелательных явлений на 20%.

В нескольких крупных пострегистрационных исследованиях была изучена антигипертензивная эффективность комбинации рамиприла с амлодипином, в том числе ФК. В многоцентровом рандомизированном 18-месячном исследовании ATAR с включением 222 пациентов АГ, которых разделили на 2 группы: амлодипина или комбинацию рамиприла с амлодипином, было отмечено достоверное снижение как офисного АД, так и по данным суточного амбулаторного мониторирования АД [19]. За время исследования в группе комбинированной терапии отмечены достоверно более выраженное снижение САД (на 20,8 мм рт. ст. в группе комбинированной терапии и на 15,8 мм рт. ст. в группе монотерапии амлодипином), также существенно менее выраженный отечный синдром нижних конечностей в группе рамиприла с амлодипином.

В 4-месячное открытое многоцентровое исследование RAMONA было включено 9 169 больных с неконтролируемой АГ, у которых предшествующая гипотензивная терапия была неэффективной [20]. Пациентов переводили на лечение ФК рамиприла с амлодипином в разных дозах (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) 1 р/сут. На фоне лечения ФК рамиприла с амлодипином отмечалось значительное снижение САД со 157,3 до 130,9 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) с 91,2 до 79,4 мм рт. ст. в течение 4 месяцев наблюдения. У большинства пациентов удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). Были отмечены благоприятные метаболические эффекты (достоверное снижение уровней глюкозы, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)).

У пациентов с АГ с избыточным весом и ожирением снижается эффективность АГТ, несмотря на более частое применение комбинированной терапии. Одним из методов улучшения эффективности терапии является использование ФК. Крупное наблюдательное исследование по оценке эффективности, переносимости и удовлетворенности пациентов АГТ ФК рамиприла и амлодипина в зависимости от нормального или избыточного (ожирение) веса было проведено в Польше [21]. В исследование было включено 24 240 пациентов с АГ, которые в течение последнего месяца получали эту ФК в тех же

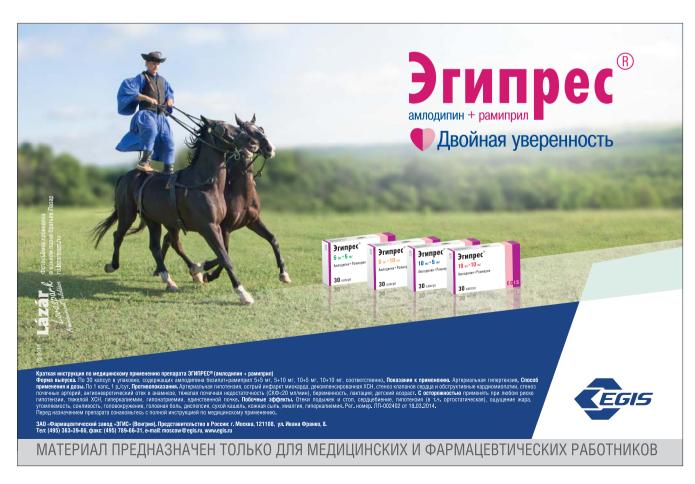
дозах, которые были назначены ранее в виде свободной комбинации рамиприла и амлодипина. Эффективность АГТ увеличилась в течение этого периода наблюдения с 32,9 до 76,5%. Наличие избыточного веса и ожирения было связано с повышенным риском недостижения целевого уровня АД [с учетом возраста ОР = 0,74 (95% ДИ 0.67-0.83) и 0.70 (0,61-0,81) при избыточном весе, 0,54 (0,47-0,60) и 0,49 (0,42-0,57) при ожирении, на первичном и повторном обследовании соответственно]. «Очень хорошая» или «хорошая» переносимость этой ФК зарегистрирована у 99, 98 и 96% пациентов соответственно. Нежелательные явления были отмечены только у 0,35% пациентов, а высокий уровень удовлетворенности был у 57,0% пациентов с нормальным весом, 54,5% с избыточным весом и 50,6% с ожирением. Таким образом, хотя переносимость и удовлетворенность ФК рамиприла с амлодипином при ожирении и избыточном весе была ниже, чем у пациентов с нормальным весом, частота нежелательных явлений и преимущество от использования одной таблетки по сравнению с несколькими таблетками были сопоставимы независимо от веса пациентов.

В другом исследовании были изучены некоторые аспекты приверженности АГТ, проводимой с помощью ФК рамиприла с амлодипином у 101 пациента с АГ и метаболическим синдромом в рамках многоцентровой программы ГРАНАТ-1 [22]. Всем пациентам (средний возраст 56 лет, женщин 58%, среднее исходное АД 159,4/96,1

мм рт. ст.), включенным в исследование, был рекомендован прием рамиприла с амлодипином (Эгипрес) в различных дозах (5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг) по решению лечащего врача. Участие в программе продолжалось 5 месяцев, в течение которых было 4 визита к врачу.

К преимуществам использования ФК относят выбор рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, лучшее органопротективное действие и снижение риска осложнений, сокращение количества принимаемых таблеток с существенным повышением приверженности пациентов к постоянному лечению

В конце исследования ФК рамиприла с амлодипином принимали 92 пациента с достижением целевого уровня в 91,3% случаев (в среднем снижение САД на 31,0 мм рт. ст. и ДАД на 16,1 мм рт. ст. в конце исследования). При хорошей переносимости терапии (всего 3 нежелательных явления) отмечено существенное улучшение приверженности с 44,6% в начале до 95,0% в конце по данным теста Мориски – Грина. Применение ФК амлодипина и рамиприла 1 р/сут, ее высокая эффективность и хорошая переносимость в сочетании с регулярным посещением врача способствовали повышению приверженности лечению и достижению в большинстве случаев целевого уровня АД.



Таким образом, ранее была показана высокая антигипертензивная эффективность иАПФ рамиприла и БКК амлодипина, которые по данным контролируемых клинических исследований продемонстрировали также способность снижать риск ССО и увеличивать продолжительность жизни у пациентов с АГ и высоким риском. Были представлены доказательства безопасности и хорошей переносимости лечения ФК амлодипина с рамиприлом у большинства пациентов с АГ в пострегистрационных клинических исследованиях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Вашему вниманию представляем клиническое наблюдение за пациентом Б., 63 лет, который длительно наблюдается в НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» РФ. Транзиторное повышение АД отмечает с 1994 г., с 2000 г. – постоянное на фоне эмоционального стресса, с максимальными цифрами АД до 230/120 мм рт. ст. В 2008 г. при обследовании был исключен симптоматический характер АГ, установлен диагноз гипертонической болезни. В анализах мочи была обнаружена протеинурия от 0,26 до 0,06 г/л. Функция почек была сохранена, структурных изменений почек не было выявлено (по данным УЗИ и МСКТ). Причиной протеинурии, вероятно, являлась высокая нелеченая АГ, так как по мере установления контроля за АД протеинурия прекратилась. Тогда же была установлена гиперлипидемия 2А-типа. В связи с подозрением на ИБС, в том числе по просьбе пациента, проводилась МСКТ, по данным которой был выявлен гемодинамически незначимый 40%-ный стеноз передней нисходящей артерии. Больному были назначены эналаприл 20 мг, индапамид 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг. Следует отметить, что от приема диуретиков пациент отказался, несмотря на неоднократные попытки их назначать. В последующем периодически принимал только эналаприл в небольших дозах, регулярного контроля АД не было.

Применение ФК амлодипина и рамиприла 1 р/сут, ее высокая эффективность и хорошая переносимость в сочетании с регулярным посещением врача способствовали повышению приверженности лечению и достижению в большинстве случаев целевого уровня АД

В июле 2012 г. впервые был зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии (на ЭКГ мерцательная аритмия с частотой желудочковых сокращений от 70 до 170 уд/мин), в качестве антиаритмической терапии были назначены бета-блокаторы на постоянный прием. С этого времени пациент стал принимать бисопролол 10 мг, эналаприл 20 мг, а в связи с установленным очень высоким сердечно-сосудистым риском (визуализация атеросклероза) – ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Вместе с тем в связи с повышенным уровнем печеночных ферментов статины не назначались вплоть до июня 2012 г. После соблюдения диеты и ограничения приема алкоголя уровень печеночных ферментов постепенно нормализовался, что позволило с 2013 г. начать прием аторвастатина 10 мг/сут. Это привело к снижению уровня общего холестерина с 6.0 ммоль/л до 4-5 ммоль/л.

При очередном обследовании в 2013 г. выяснилось, что на фоне лечения бисопрололом 10 мг/сут, эналаприлом 20 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, аторвастатином 10 мг/сут стали вновь часто регистрироваться повышенные цифры АД – до 150-160/90-100 мм рт. ст. В это время на ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС – 67. Изменение пред-

Комбинированная АГТ является приоритетным направлением в лечении АГ, что подчеркивается в современных рекомендациях по ведению пациентов. ФК значительно повышают приверженность лекарственной терапии и в конечном итоге достижение целевого уровня АД

сердного компонента. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки изменения миокарда. Нарушение внутрижелудочкового проведения. При суточном мониторировании ЭКГ по Холтеру ишемических изменений не выявлено. Нагрузочный тест на коронарную недостаточность не доведен до субмаксимальной ЧСС из-за подъема АД, при ЧСС 130 в минуту ишемических изменений не было. По данным ЭхоКГ отмечается уплотнение аорты с небольшим расширением ее корня (до 4,0 см при норме до 3,7 см). Расширение левого предсердия (объем 65 мл при норме до 58 мл). Сократительная функция миокарда ЛЖ не нарушена. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ – 1-й тип. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

При дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявлены стенозы 25-30% в бифуркации брахиоцефального ствола, обеих общих сонных артерий, стеноз 45-50% правой внутренней сонной артерии. В протоколе магнитно-резонансной томографии головного мозга и интракраниальных артерий описываются единичные мелкие очаги в белом веществе головного мозга сосудистого генеза.

Была изменена схема антигипертензивной и липидснижающей терапии. Были даны рекомендации приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг, аторвастатина 40 мг (рекомендуемый уровень общего холестерина < 4,0 ммоль/л, холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л, $T\Gamma$ < 1,7 ммоль/л), бисопролола 10 мг, эналаприла 20 мг, добавлен лацидипин 4 мг. В январе 2015 г. в связи с жалобами вновь на повышение АД до 180/90-95 мм рт. ст. (максимально до 200/100 мм рт. ст.) была изменена АГТ. В это же время был пароксизм мерцательный аритмии, который прошел самостоятельно через 12 ч. К лечению был присоединен апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут, который пациент принимает постоянно до настоящего времени. Из рекомендованной в 2013 г. терапии были исключены эналаприл и лацидипин, вместо которых была добавлена ФК амлодипина с рамиприлом (Эгипрес) в дозе 10/10 мг. Продолжал принимать бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, апиксабан, аторвастатин. На этом фоне у пациента АД при самоконтроле 130/80 мм рт. ст. Через год при повторном осмотре в январе 2016 г. регулярно принимает предписанную терапию, включая Эгипрес 10/10 мг. Нежелательных явлений нет, переносимость лечения хорошая. При удовлетворительном самочувствии АД на уровне 130–135/80 мм рт. ст. По результатам контрольного обследования в январе 2017 г. продолжает лечение вышеперечисленными препаратами в таких же дозах, за исключением самостоятельного уменьшения дозы аторвастатина до 20 мг. По данным физикального и инструментального обследования – без существенной динамики по органам.

Таким образом, у длительно наблюдавшегося пациента с гипертонической болезнью, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне добавления к иАПФ БКК, особенно после назначения ФК амлодипина/рамиприла в дозе 10/10 мг, отмечается явное улучшение контроля АД (достижение целевого уровня), самочувствия и замедление прогрессирования органных (сосудистых) поражений, часто встречающихся при АГ.

В заключение комбинированная АГТ является приоритетным направлением в лечении АГ, что подчеркивает-

ся в современных рекомендациях по ведению пациентов. ФК значительно повышают приверженность лекарственной терапии и в конечном итоге достижение целевого уровня АД. Комбинация иАПФ и БКК, в связи с рекомендациями предпочтительного назначения во многих клинических ситуациях, относится к лучшим, в т. ч. за счет хорошей переносимости. Сочетание эффективного контроля АД с доказанностью в снижении сердечного-сосудистого риска и используемых в комбинации препаратов является гарантией достижения основной цели в лечении АГ - предупреждение осложнений заболевания и преждевременной смертности. Перевод пациентов на ФК антигипертензивных препаратов может осуществляться после получения эффекта при использовании свободной комбинации этих же препаратов или при назначении ФК вместо ранее неэффективных других препаратов. Наличие разных дозовых режимов ФК представляется весьма важным для рационального выбора. Например, у препарата Эгипрес зарегистрированы 4 комбинации амлодипина и рамиприла в разных дозах, что представляется удобным для назначения этой ФК в самых разных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

- Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, и соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал, 2012, 5: 6-11.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013, 31(7): 1281–1357.
- 3. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. Authors/ Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016, 37: 2315–2381.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002. 360: 1903–1913.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG, for the CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*, Published online August 30, 2016 http://dx.doi. org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5.
- SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. N Engl J Med, 2015, 373: 2103–2116.

- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и соавт. 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.
- James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA, 2014, 311: 507–20.
- Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015 November 6. http:// dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Лечение артериальной гипертонии у пациентов высокого риска: монотерапия или комбинация. Лечащий врач 2016; 7: 17-21.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med, 2008, 359: 2417–2428.
- 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. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Eng J Med, 2000, 342: 145–153.
- Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362: 782–788.
- 14. Hoang Vu, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in CAD without Heart Failure in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. Cardiovasc Drugs Ther, 2016. DOI: 10.1007/ s10557-016-6652-7.
- 15. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, 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: 919-25.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
- Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*, 2005, 46: 386–392.
- 18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*, 2005, 353: 487–97.
- Miranda RD, Mion DJr, Rocha JC et al. An 18-week, prospective, randomized, doubleblind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin. Ther., 2008, 30: 1618-1628.
- Tomcsany JA. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyújtése (RAMONA tanulmány). Hypertonia és Nephrología, 2013, 17: 49–96.
- Ольшанецка-Глинианович М., Смертка М., Алмгрен-Рахтан А., Худек Й. Рамиприл/амлодипин в одной таблетке – эффективность, переносимость и удовлетворенность пациентов антигипертензивной терапией относительно пищевого статуса. Отчеты по фармакологии, 2014, 66: 1043-1049.
- 22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и соавт. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017, 16(1): 67-73.