

О.Д. ОСТРОУМОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, А.А. ЗЫКОВА¹, к.м.н.

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛ/АМЛОДИПИН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И САХАРНОГО ДИАБЕТА

Обзор посвящен проблеме поражения почек как органа-мишени артериальной гипертензии. Представлены данные о распространенности хронической болезни почек при артериальной гипертензии (АГ), диагностике и подходах к лечению. С позиций современных рекомендаций по лечению АГ рассмотрены вопросы о целевых уровнях артериального давления у больных с сочетанным поражением почек и/или сахарным диабетом, выборе антигипертензивных препаратов в данных клинических ситуациях, прежде всего рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Обсуждаются результаты исследований, свидетельствующие о преимуществах комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция для лечения больных с АГ, сахарным диабетом и поражением почек. Подчеркиваются преимущества рамиприла для лечения данной категории больных. Приведены данные крупного исследования RAMONA, в котором выявлена высокая эффективность и безопасность, а также положительные метаболические эффекты фиксированной комбинации рамиприла с амлодипином.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, рамиприл, амлодипин.

O.D. OSTROUMOVA^{1,2}, MD, Prof., A.A. ZYKOV¹, PhD in medicine

¹Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University

²Sechenov First Moscow State Medical University

EFFECTIVENESS OF FIXED COMBINATION OF RAMIPIL/AMLODIPINE IN THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION, CHRONIC KIDNEY DISEASE AND DIABETES MELLITUS

The review is devoted to the problem of kidney damage as the arterial hypertension target organ. The data on prevalence of chronic renal disease at arterial hypertension, diagnostics and on approaches to therapy are provided. From positions of modern recommendations on therapy of arterial hypertension issues of target levels of arterial pressure in patients with combined kidney damage and/or diabetes mellitus, selection of antihypertensive drugs in these clinical situations, first of all, rational combinations of antihypertensive drugs are provided. Results of studies evidencing advantages of a combination of the angiotensin-converting ferment with calcium antagonist for therapy of drugs with arterial hypertension, diabetes mellitus and kidney damage are discussed. Advantages of ramipril for therapy of this category of patients are highlighted. The article provides data on the large RAMONA study that identified its high effectiveness and safety as well as positive metabolic effects of the fixed combination of ramipril with amlodipine.

Keywords: arterial hypertension, chronic renal disease, diabetes mellitus, glomerular filtration rate, antihypertensive therapy, fixed combinations of antihypertensive drugs, ramipril, amlodipine

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска развития как сердечно-сосудистых, так и почечных осложнений [1–3]. По результатам регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести страдают до 20% лиц с АГ [4, 5]. Гипертензивный нефроангиосклероз среди причин диализной стадии хронической болезни почек (ХБП) занимает в США второе место, в Японии – третье. У европейцев ХБП при гипертонической болезни развивается реже и прогрессирует медленнее, чем у гипертоников афроамериканцев. Однако за последние 10 лет наблюдения за больными-европейцами с морфологически подтвержденным диагнозом гипертензивного нефроангиосклероза частота ХБП IV–V стадий увеличилась почти в 2 раза [6]. Связь между уровнем артериального давления (АД) и сердечно-сосудистыми и

почечными осложнениями и смертностью изучалась в большом числе наблюдательных (наблюдательных) исследований [2]. Офисное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий (инсульта, инфаркта миокарда, внезапной смерти, сердечной недостаточности и периферическим поражением артерий), а также с терминальной стадией болезни почек (ТСБП) [3, 7, 8] во всех возрастных и этнических группах [7–11]. Данная взаимосвязь выявлена начиная с высоких значений АД и продолжается до относительно низких значений – 110–115 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 70–75 мм рт. ст. для диастолического АД (ДАД) [2, 9, 11].

В связи с важностью бессимптомного поражения органов-мишеней (ПОМ) как промежуточного этапа детерминанты общего сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистого и кардио-ренального континуумов,

необходимо со всей тщательностью выявлять признаки поражения ПОМ, используя, по показаниям, соответствующие методики. Следует отметить, что в настоящее время накоплено очень много доказательств важнейшей роли бессимптомного ПОМ в определении риска у лиц с повышенным АД и без него [1–3]. Важным аргументом за целесообразность выявления ПОМ в повседневной клинической практике является тот факт, что любой из четырех маркеров органного поражения (микроальбуминурия, повышение скорости пульсовой волны, гипертрофия миокарда левого желудочка и наличие бляшек в сонных артериях) являются независимыми от стратификации по SCORE предикторами сердечно-сосудистой смертности [12–14].

Одним из органов-мишеней АД являются почки [1–3]. Диагноз обусловленного АД поражения почек основывается на обнаружении сниженной функции почек и/или повышенной экскреции альбумина с мочой [15]. Сразу же при выявлении ХБП ее классифицируют в зависимости от расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), которую рассчитывают по формуле сотрудничающей группы по эпидемиологии ХБП (СКД-EPI) [16]. При рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² выделяют три стадии ХБП: 3 стадию (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) и 4 и 5 стадии (СКФ менее 30 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно) [17]. Эти формулы помогают выявить легкую степень нарушения функции почек, когда показатели креатинина все еще остаются в пределах нормы [18]. В то время как повышение концентрации креатинина в сыворотке или снижение рСКФ указывают на ухудшение функции почек, повышение мочевого экскреции альбумина или белка указывает, как правило, на поражение фильтрационного барьера клубочков. Показано, что микроальбуминурия служит предиктором развития явной диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов [19], в то время как наличие явной протеинурии в целом указывает на уже сформировавшееся поражение паренхимы почек [20]. Было показано, что у больных АД с наличием и отсутствием СД микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения, является предиктором сердечно-сосудистых событий [21–28]. В нескольких исследованиях описана непрерывная связь между сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, с одной стороны, и отношением альбумина к креатинину мочи >3,9 мг/г у мужчин и >7,5 мг/г у женщин – с другой [28, 29]. Как в общей популяции, так и у больных СД одновременное увеличение экскреции белка с мочой и снижение рСКФ указывает на больший риск сердечно-сосудистых и почечных событий, чем каждая аномалия по отдельности; таким образом, эти факторы риска являются независимыми и кумулятивными [30, 31]. Пороговое значение микроальбуминурии выбрано произвольно на уровне 30 мг/г креатинина [31]. В заключение следует отметить, что обнаружение нарушенной функции почек у больного АД, выражающееся в виде любого из упомянутых выше нарушений, представляет собой очень мощный и часто встречающийся предиктор заболеваемости и смертности [23, 32–35]. По этой причине рассчитывать

СКФ и определять микроальбуминурию рекомендуется у всех больных АД [1, 2]. В этой связи в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АД (2013 г.) констатируется, что всем больным АД рекомендуется определять уровень креатинина в сыворотке и рассчитывать СКФ, определять протеинурию (по тест-полоске) и микроальбуминурию и ее соотношение с мочевого экскрецией креатинина (уровень доказанности Ib) [2]. Эти же положения содержатся и в российских рекомендациях по АД [1].

Важнейшими задачами медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АД и поражением почек является достижение целевого АД и уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, поскольку эти факторы являются предикторами неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [1–3]. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов следует в обязательном порядке учитывать их влияние на прогноз таких пациентов (прежде всего, по данным рандомизированных клинических исследований) и их способность снижать уровень АД и экскрецию белка с мочой [1–3].

Было показано, что у больных АД с наличием и отсутствием СД микроальбуминурия, даже не превышающая обычные пороговые значения, является предиктором сердечно-сосудистых событий

В обсервационных исследованиях выявлена прямая связь между уровнем АД и прогрессированием ХБП вплоть до развития ТСБП [36]. С другой стороны, в мета-анализе интервенционных исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с достигнутым АД, причем самое медленное прогрессирование отмечалось у больных с уровнем САД на фоне терапии в диапазоне 110–119 мм рт. ст. [37]. Однако эти обсервационные данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больных ХБП рандомизировали на более низкие (<125–130 мм рт. ст.) или более высокие (< 140 мм рт. ст.) целевые значения АД [38–40]. Никакой разницы в частоте почечной недостаточности или смертности между двумя группами не было, за исключением периода последующего динамического наблюдения в одном из этих исследований, где в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, было зарегистрировано меньше случаев ТСБП и смертей у больных с протеинурией [41–43]. Поэтому в рекомендациях по диагностике и лечению АД, как европейских, так и российских, подчеркивается, что у больных с диабетическим или недиабетическим поражением почек следует снижать САД до уровня < 140 мм рт. ст. (уровень доказанности IIa B) [1, 2]. При наличии явной протеинурии можно стремиться к значениям < 130 мм рт. ст. при условии регулярного контроля рСКФ (уровень доказанности IIb B) [2].

Недавно опубликованный метаанализ показал, что у больных ТСБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты сердечно-

сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [44]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД в нем представлено не было, и снижение смертности отмечено только у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, к сожалению, дать рекомендацию по точному значению целевого АД у больных с ТСБП в настоящее время невозможно.

Как уже было сказано выше, одной из важнейших задач медикаментозной антигипертензивной терапии у больных с АГ и поражением почек является и уменьшение микроальбуминурии и протеинурии, поскольку эти факторы являются предикторами неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [1–3]. Поэтому при выборе антигипертензивных препаратов следует в обязательном порядке учитывать их способность уменьшать микроальбуминурию/протеинурию или препятствовать их появлению [1–3]. Существуют ли различия между антигипертензивными лекарственными средствами в нефропротективном эффекте?

При ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии. Поэтому наиболее целесообразны комбинации блокатора РААС либо с антагонистом кальция, либо с тиазидными диуретиками

Несколько рандомизированных клинических исследований четко показали, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) эффективнее уменьшает альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [45, 46], а также эффективно предотвращает первое появление микроальбуминурии [47, 48]. Поэтому блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА)) являются препаратами первого выбора при лечении таких пациентов [1–3]. В рекомендациях по лечению АГ в этой связи записано, что блокаторы РААС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с микроальбуминурией или протеинурией (уровень доказанности самый высокий – IA) [1, 2].

Для достижения целевого АД и максимального снижения риска пациентам с АГ и поражением почек требуется комбинированная терапия (уровень доказанности IA) [1–3], поэтому встает вопрос о втором антигипертензивном препарате в комбинацию к блокатору РААС. Здесь следует сразу напомнить, что комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется [1, 2]. Также при ХБП нельзя рекомендовать антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокатором РААС, из-за риска резкого ухудшения функции почек и гиперкалиемии [1, 2].

Поэтому наиболее целесообразны комбинации блокатора РААС либо с антагонистом кальция (АК), либо с тиазидными диуретиками (ТД) [1, 3]. Если креатинин сыворотки достигает 1,5 мг/дл или рСКФ <30 мл/мин/1,73 м², то ТД заменяют петлевыми [2]. Какой же антигипертензивный препарат более эффективен в снижении риска в комбинации с блокаторами РААС: АК или ТД? Раздел анализа исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) показал, что комбинация иАПФ с АК более эффективна, чем комбинация с ТД, что нашло отражение в европейских рекомендациях по лечению АГ [1, 2, 49].

Согласно результатам исследования ACCOMPLISH [49], комбинация иАПФ с амлодипином является приоритетной в лечении больных АГ высокого риска, в т. ч. и с наличием поражения почек. В этом исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (у 60% больных имел место СД) было выполнено прямое сравнение нефропротективных эффектов 2 фиксированных комбинаций иАПФ/дигидропиридиновый АК амлодипин и иАПФ/ТД гидрохлортиазид. В группе пациентов, получавших фиксированную комбинацию иАПФ/амлодипин, частота первичной точки (комбинации сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была ниже на 19,6% по сравнению с группой, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлортиазидом (относительный риск (ОР) 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90; p<0,001) [50]. Сравнительный анализ эффектов режимов терапии в отношении почечных исходов был определен протоколом исследования. Важно отметить, что статистическая сила исследования была в определенной мере снижена ввиду его досрочного прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике креатинина сыворотки, а не СКФ. Прогрессирование ХБП (первичная конечная точка) было определено как удвоение сывороточного креатинина и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD <15 мл/мин/1,73 м² или потребность в диализе). Исходная СКФ в популяции intention-to-treat была сопоставима: в группе иАПФ/амлодипина 79±21,2 мл/мин/1,73 м², иАПФ/гидрохлортиазида 79,0±21,5 мл/мин/1,73 м². Снижение АД и процент достижения целевого АД был сопоставим (достоверно не различался) в обеих группах [49, 50].

Снижение СКФ в течение 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе блокатора РААС/амлодипина (–0,88±15,6 мл/мин/1,73 м²), чем в группе сравнения (–4,22±16,3 мл/мин/1,73 м²; p=0,01). У пациентов с исходной ХБП различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили 1,6±12,7 мл/мин/1,73 м² и –2,3±10,6 мл/мин/1,73 м²; p=0,001). При анализе intention-to-treat в группе, получавшей фиксированную комбинацию иАПФ/амлодипин, риск развития ХБП был на 48% ниже, чем в группе иАПФ/гидрохлортиазида. В группе пациентов с исходной ХБП частота диабетической нефропатии в группе иАПФ/амлодипина и иАПФ/

гидрохлоротиазида составила 59,7 и 58,1% соответственно [49, 50].

Следовательно, результаты исследования ACCOMPLISH показали, что использование комбинации иАПФ/дигидропиридиновый АК амлодипин может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в т. ч. с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация блокатор РААС/гидрохлоротиазид.

В настоящее время на российском рынке появилась фиксированная комбинация Эгипрес® («Эгис», Венгрия), представляющая комбинацию амлодипина с иАПФ рамиприлом. Это первая и единственная фиксированная комбинация подобного плана в нашей стране. Препарат Эгипрес® представлен 4 вариантами сочетания доз: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг, что позволяет максимально индивидуализировать лечение. Изучению эффективности и безопасности данной фиксированной комбинации было посвящено специальное исследование RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatko zással Nem járó Adatgyűjtése) [51], в котором принимали участие пациенты с АГ. В ходе данного исследования проводилась оценка эффективности и безопасности различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченых больных (n=6423) с мягкой или умеренной АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию. Первичной конечной точкой открытого проспективного многоцентрового исследования RAMONA была оценка эффективности препарата Эгипрес® в течение 4 мес. лечения пациентов с АГ, у которых не было достигнуто целевого уровня АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии [45]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность

лечению. *Критерии исключения:* пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, известная повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак с небольшой продолжительностью жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые исследователем как значительные, особенно гиперкалиемия, а также другие известные противопоказания в характеристиках препаратов рамиприл и амлодипин. Измерение АД с помощью сертифицированных мониторов проводилось дважды с двухминутным интервалом. Были выполнены тощаковые лабораторные анализы (общий анализ крови, оценка функции почек, электролитного состава, глюкозы в крови, холестерина, мочевой кислоты, триглицеридов, ферментов печени, КФК и анализ средней порции мочи). Во время лечения препаратом Эгипрес® врач-исследователь определял дозы фиксированной комбинации (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) рамиприла/амлодипина для каждого пациента в отдельности на основании результатов измерения АД пациента, проводимого трижды на трех визитах (1 день, 1 мес., 4 мес.) в течение 4 мес. наблюдения [51].

В общей сложности 9 169 пациентов были отобраны 923 врачами для исследования RAMONA, 6 423 пациентов выполнили протокол исследования [51]. В том числе протокол исследования завершили 194 пациента с хронической почечной недостаточностью (44% мужчин, 56% женщин, средний возраст $68,5 \pm 11,8$ года, средняя продолжительность АГ $15,6 \pm 9,9$ года). На фоне лечения препаратом Эгипрес® уже через 4 нед. отмечено высокодоверное ($p < 0,0001$) снижение АД (САД со 158,04 до 138,77 мм рт. ст. и ДАД с 90,46 до 82,12 мм рт. ст.) (рис. 1, 2). За период последующего наблюдения выявлено дальнейшее снижение АД, и в конце исследования (4 мес. лечения) среднее САД составило $130,40 \pm 7,65$ мм рт. ст., а среднее ДАД – $78,59 \pm 5,75$ мм рт. ст. (рис. 1, 2). В целом за период наблюдения САД снизилось в среднем на -28, а

Рисунок 1. Снижение САД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприл/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA

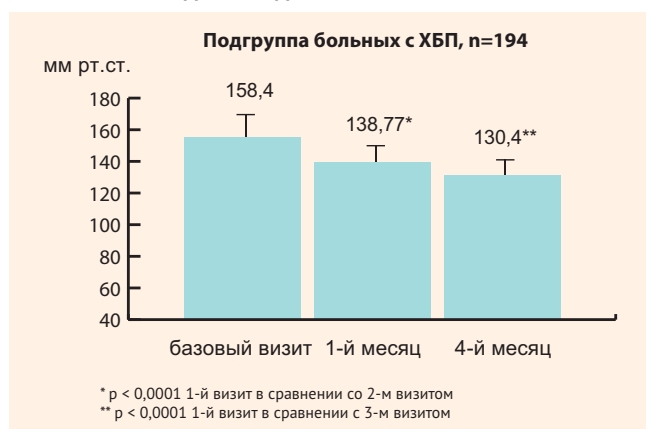
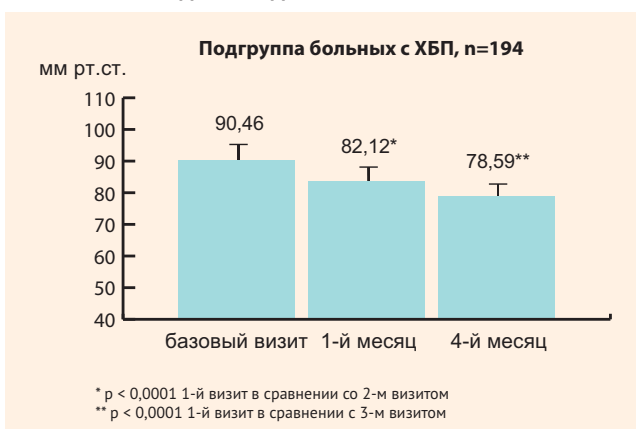


Рисунок 2. Снижение ДАД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприл/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA



ДАД на -12 мм рт. ст. При этом целевые уровни АД за 4 мес были достигнуты у 52,1% больных. Частота сердечных сокращений (ЧСС) также достоверно ($p < 0,0001$) уменьшилась с $77,94 \pm 9,70$ уд/мин в начале исследования до $72,48 \pm 5,93$ уд/мин через 4 мес.

Лечение в данной подгруппе сопровождалось рядом положительных влияний на метаболические параметры [51]. В отношении липидного обмена отмечено достоверное ($p < 0,0001$) снижение общего холестерина с $5,30 \pm 1,13$ до $5,10 \pm 0,83$ ммоль/л и достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) с $1,32 \pm 0,55$ до $1,46 \pm 0,61$ ммоль/л, в отношении уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) обнаружена сходная тенденция (исходно $3,13 \pm 0,93$ ммоль/л, через 4 мес. $2,98 \pm 0,93$ ммоль/л). В отношении углеводного обмена на фоне терапии препаратом Эгипрес® выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня глюкозы натощак: с $6,11 \pm 1,71$ до $6,11 \pm 1,71$ ммоль/л. Обращает на себя внимание достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня мочевой кислоты (с $360,20 \pm 94,98$ мкмоль/л в начале терапии до $349,70 \pm 97,58$ мкмоль/л через 4 мес. лечения препаратом Эгипрес®). Как известно, у нелеченых больных АГ часто отмечается гиперурикемия, которая коррелирует со снижением почечного кровотока и нефросклерозом [52]. Кроме того, доказано, что гиперурикемия взаимосвязана с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [53]. Поэтому выявленная способность фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин снижать уровень мочевой кислоты является очень важным дополнительным механизмом протективного действия препарата.

Наконец, крайне важным для данного контингента больных (сочетание АГ с ХБП) представляется достоверное улучшение почечной функции на фоне лечения препаратом Эгипрес®, обнаруженное в исследовании RAMONA: рСКФ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м² всего за 4 мес. лечения (рис. 3) [51].

Таким образом, в исследовании RAMONA в подгруппе больных с АГ и ХБП применение фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин для нормализации повы-

шенного АД при безуспешности длительной предшествующей гипотензивной терапии оказалось эффективным. Отмечено значительное снижение уровней САД и ДАД, целевой уровень АД достигнут более чем в половине случаев. Лечение препаратом Эгипрес® хорошо переносилось пациентами, сопровождалось снижением метаболических факторов риска (показатели липидного, углеводного и пуринового обменов). Данная терапия привела к увеличению рСКФ уже через 4 мес.

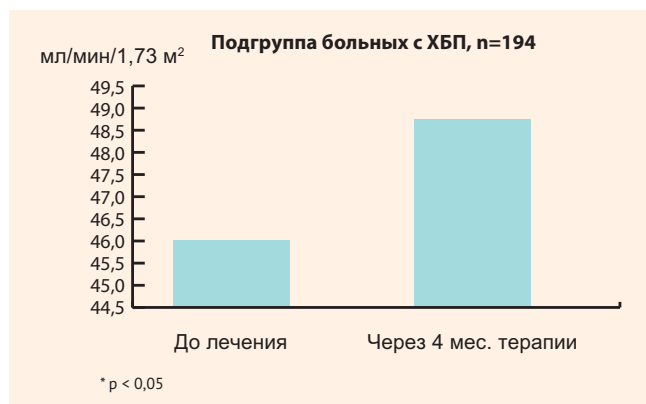
Риск развития и прогрессирования ХБП значительно повышается при сочетании АГ с СД [1–3]. По данным ряда исследователей, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ [54]. АГ наблюдается у лиц, страдающих СД, в 2 раза чаще по сравнению с людьми без диабета [55]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития уремии увеличивается в 15–20 раз, также возрастает риск ИБС, инсульта, полной потери зрения, гангрены нижних конечностей [56]. Исходя из вышесказанного, АГ у больных с СД как можно раньше должна быть диагностирована и пациенты должны получать активное лечение.

В европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013 г.) постулируется, что больным СД рекомендуется целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA), а целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных диабетом со средним САД ≥ 160 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. При этом медикаментозная антигипертензивная терапия также настоятельно рекомендуется больным СД с уровнем САД ≥ 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. Антигипертензивные препараты у больных с СД следует выбирать с учетом их эффективности и переносимости. Выбор лекарства для конкретного пациента должен учитывать, безусловно, и сопутствующие заболевания, чтобы индивидуализировать терапию [2]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений, достигнуть целевых значений АД при СД труднее, именно комбинированная антигипертензивная терапия необходима и целесообразна, в т. ч. и в качестве стартовой, при лечении больных с СД и АГ [2]. Предпочтительны блокаторы РААС – иАПФ или БРА, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендации и уровень доказанности – IA) [2]. Доказана и польза АК, особенно в комбинации с блокатором РААС [2].

Учитывая вышесказанное, фиксированная комбинация Эгипрес® является комбинацией первого выбора для лечения больных с АГ и СД как с наличием, так и с отсутствием ХБП.

В исследовании RAMONA среди выполнивших протокол исследования 1 276 пациентов страдали СД [51]. Возраст больных СД составил $64,2 \pm 10,1$ (среднее \pm SD) года; среди них было 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Их индекс массы тела составил $30,1 \pm 5,12$ кг/м²,

Рисунок 3. Повышение СКФ на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприл/амлодипин у больных с АГ и ХБП в ходе исследования RAMONA



исходное АД – 157,5/91,3±9,55/7,58 мм рт. ст., длительность АГ – 12,7±8,35 лет. У 40,3% пациентов констатирована 1 степень АГ, а у 59,7% – 2 степень АГ, все пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ в исследовании RAMONA была дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных с СД и АГ страдали ожирением, у 48,7% пациентов отмечено ПОМ [51].

В настоящее время на российском рынке появилась фиксированная комбинация Эгипрес®, представляющая комбинацию амлодипина с иАПФ рамиприлом. Это первая и единственная фиксированная комбинация подобного плана в нашей стране

В результате лечения препаратом Эгипрес® к концу периода наблюдения (4 мес.) целевой уровень АД достигнут у 69,8% больных с СД и АГ – первичная конечная точка [51]. Следует отметить, что только 37,5% больным требовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин на 3-м визите. Уровень АД у пациентов с СД снизился с 157,5/91,3 ± 9,55/7,58 мм рт. ст. (1-й визит) до 130,9/79,6 ± 7,35/5,81 мм рт. ст. к 4 мес. (3-й визит); что подразумевает снижение АД на 26,6/11,7 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Процент снижения был существенным 16,6/12,3% ($p < 0,0001$). Снижение АД сопровождалось изменением ЧСС, которая снизилась с 78,0±8,47/мин (1-й визит) до 72,9±6,02/мин (3-й визит), следовательно, она уменьшилась на 5,1±7,51/мин ($p < 0,0001$) [51].

Безопасность и метаболическое действие препарата Эгипрес® также оценивались и в подгруппе больных с СД [51]. Что касается липидного обмена, уровень общего холестерина снизился с 5,5±1,13 ммоль/л до 5,2±0,95 ммоль/л ($p < 0,0001$), ХС ЛПНП – с 3,2±0,93 ммоль/л до 3,0±0,77 ммоль/л, уровень триглицеридов уменьшился с 2,2±1,14 ммоль/л до 2,0±1,97 ммоль/л ($p < 0,001$), в то время как уровень ЛПВП увеличился на 4,1% ($p = 0,0012$) к концу 4-го месяца. В отношении углеводного обмена, уровень глюкозы в крови натощак снизился с 7,2±1,88 до 6,7±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 СД хорошо переносили лечение различными фиксированными дозами комбинации рамиприла/амлодипина, поскольку никаких нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не отмечено [51].

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что

терапия различными дозами препарата Эгипрес® подтвердила свою эффективность у пациентов с СД: у 70% пациентов был достигнут целевой уровень АД за 4 мес. лечения. Поскольку на момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг) про-

цент достижения целевого АД может быть и выше. Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод, что у пациентов с СД, относящихся к категории высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, антигипертензивная терапия различными дозами препарата Эгипрес® показала эффективное гипотензивное действие; она хорошо переносилась и оказывала положительное влияние на углеводный и липидный обмен [51].

Необходимо подчеркнуть, что уникальные свойства препарата Эгипрес®, выявленные для больных с ХБП и/или СД, во многом обусловлены наличием в его составе иАПФ рамиприла. Данный препарат без преувеличения можно назвать эталонным в лечении больных высокого риска, в т. ч. с наличием СД.

Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с СД огромна. Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3 577 больных СД в возрасте ≥55 лет, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями или имевших еще, по крайней мере, один фактор риска [57]. Средний возраст этих пациентов составил 65,4 года. Среди них было 37% женщин, а 56% имели АГ [58]. Исходные характеристики больных групп рамиприла и плацебо были сходными. У этих пациентов отсутствовали протеинурия, сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка и не проводилась терапия иАПФ. В соответствии с дизайном исследования больным назначали рамиприл 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка включала в себя инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. В дополнительном исследовании основной конечной точкой служило развитие явной нефропатии [57].

В рамках исследования MICRO-HOPE измеряли экскрецию альбуминов с мочой исходно, через 1 год и в конце исследования (4,5 года) на основании отношения альбумин/креатинин в утренней порции мочи [59]. Критерием микроальбуминурии в 1993 г. было значение коэффициента ≥2 мг/ммоль/л у мужчин и женщин [58]. Явную нефропатию диагностировали, если суточная альбуминурия составляла 300 мг или более, суточная протеинурия – 500 мг или более или коэффициент альбумин/креатинин – более 36 мг/ммоль при отсутствии результатов анализа суточной мочи (т. е. при наличии явной протеинурии).

По данным ряда исследователей, до 75% осложнений СД со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с АГ. АГ наблюдается у лиц, страдающих СД, в 2 раза чаще по сравнению с людьми без диабета

В результате установлено, что частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистую смерть, в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение относительного риска на 25% [95% ДИ 12–36], $p = 0,0004$) [58]. Частота отдельных

компонентов первичной конечной точки и вторичных конечных точек, в т. ч. развитие явной нефропатии, при лечении рамиприлом также достоверно снизилась [58].

Полученные результаты позволили авторам исследования сделать вывод о том, что терапия различными дозами препарата Эгипрес® подтвердила свою эффективность у пациентов с СД, которые несмотря на проводимую ранее терапию не достигли целевого уровня АД: у 70% пациентов был достигнут целевой уровень АД за 4 мес. лечения

При этом было выявлено, что благоприятный эффект рамиприла не зависел от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ($p=0,91$), АГ ($p=0,93$), типа СД ($p=0,32$) или сахароснижающей терапии ($p=0,51$) [58]. Эффект рамиприла на частоту первичной конечной точки сохранялся после внесения поправки на изменения АД (снижение относительного риска на 25%; ДИ 95% 12-36, $p=0,0004$).

Явную нефропатию выявили у 117 (6,5%) и 149 (8,4%) больных групп рамиприла и плацебо соответственно (снижение относительного риска на 24%; ДИ 95% 3-40, $p=0,027$) [58]. Явная нефропатия развилась у 225 (20%) и 41 (2%) больных, у которых исходно имелась и отсутствовала микроальбуминурия соответственно (ОР 14,0; ДИ 95% 10-19, $p<0,0001$). Лечение рамиприлом привело к снижению риска развития явной нефропатии у больных, у которых имелась или отсутствовала микроальбуминурия (взаимодействие $p=0,51$). Более того, терапия рамиприлом по сравнению с плацебо вызвала снижение коэффициента альбумин/креатинин через 1 год и в конце исследования [58].

Таким образом, результаты исследований HOPE и MICRO-HOPE свидетельствуют о том, что рамиприл значительно снизил риск развития сердечно-сосудистых и

почечных осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста с СД. Эффективность препарата не зависела от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, АГ или микроальбуминурии, терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД.

Таким образом, АГ – один из главных факторов риска развития почечных осложнений. Хронической почечной недостаточностью различной степени тяжести страдают до 20% лиц с АГ. Риск развития и прогрессирования ХБП значительно повышается при сочетании АГ с СД. Главной задачей в профилактике осложнений у данной группы больных является снижение АД до целевого уровня. Учитывая высокий риск развития осложнений, этим пациентам уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия, преимущества следует отдавать фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов. Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РААС, в т. ч. иАПФ. Внутри группы предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим доказанный эффект на риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприл. В качестве второго препарата можно использовать АК или ТД, по данным ряда исследований, АК (амлодипин и др.) имеют преимущества перед диуретиками. Среди имеющихся в РФ фиксированных комбинаций иАПФ/АК особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (единственная фиксированная комбинация рамиприл/амлодипин), который по данным реальной клинической практики продемонстрировал у больных АГ в сочетании с ХБП и/или СД высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость, положительное влияние на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также нефропротективные свойства. Широкое применение препарата Эгипрес® позволит улучшить контроль АД и, следовательно, снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с АГ, ХБП и СД.



ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиологический вестник, 2015, №1, с.3–30./Clinical recommendations. Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Kardiologichesky Vestnik, 2015, No.1, p. 3-30.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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) Journal of Hypertension 2013, 31 : 1281-1357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Журнал «Системные гипертонии» 2010; 3: 5–26./Diagnostics and therapy of arterial hypertension. Systemnye Gipertensii Journal, 2010; 3: 5-26.
4. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) J Am Soc Nephrol 2002;13(5):1338- 1349.
5. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004.// Am J Kidney Dis. 2008; 51 (4 Suppl 2): – 38–45.
6. Sarafidis PA., Li S., Chen S.C. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney diseases. Am. J. Med. 2008; 121: 332–340.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360:1903–1913.
8. Britton KA, Gaziano JM, Djousse L. Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians. Eur J Heart Fail 2009; 11:1129–1134.
9. Kalaitzidis RG, Bakris GL. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Kidney Int 2010; 77:194–200.
10. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21:707–716.
11. Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007; 20:338–341.
12. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31:883–891.
13. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine

- ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30:1928–1936.
14. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30:1056–1064.
 15. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473–2483.
 16. Matsushita K, Mahmodi BK, Woodward M, Emberson JM, Jafar JH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307:1941–1951.
 17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67:2089–2100.
 18. Moe S, Druke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945–1953.
 19. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335:1682–1683.
 20. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:962–967.
 21. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20:353–355.
 22. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898–903.
 23. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancina G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:2459–2464.
 24. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169.
 25. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421–426.
 26. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vac Biol* 1999; 19:617–624.
 27. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1325–1333.
 28. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and anti-hypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16–S33.
 29. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777–1782.
 30. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
 31. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:2073–2081.
 32. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
 33. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstathiopoulos AD, Fagard RH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.
 34. Segura J, Ruilope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22:1635–1639.
 35. Rahmani M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172–180.
 36. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Stamler J. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings. *JAMA* 1997; 277:1293–1298.
 37. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:244–252.
 38. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Wolkstein L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:877–884.
 39. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288:2421–2431.
 40. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Bloodpressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:939–946.
 41. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005; 142:342–351.
 42. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363:918–929.
 43. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154:541–548.
 44. Heerspink HJ, Ninomiya T, Zoungas S, de Zeeuw D, Grobbee DE, Jardine MJ, et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1009–1015.
 45. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369:1208–1219.
 46. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148:30–48.
 47. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364:907–917.
 48. Ruggenenti P, Fassio A, Ilieva AP, Iliev IP, Chiurciu C, Rubis N, et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial. *J Hypertens* 2011; 29:207–216.
 49. Bakris GL, Serafidis PA, Weir MR, Dalhoff B, Pitt B, Jamerson K, et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:1173–1181.
 50. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. for the ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
 51. Tomcsany J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérvomáscsökkentő hatékonyságának Monitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013;17: 49–96.
 52. Cullerton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56:2214–2219.
 53. Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(2): 225–232.
 54. Koivisto VA, Stevens L. K., Mattcock M. et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM. Complication Study Group. *Diabetes Care.* 1996;19 (7):689–697.
 55. Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension.* 1994; 23:145-158.
 56. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония. В руководстве по артериальной гипертонии под ред. акад. РАН Е.И. Чазовой, член-корр. РАН И.Е. Чазовой. Москва, Медиа Медика, 2005, с.415–433, Шестакова М.В. Diabetes mellitus and arterial hypertension. In the guide on arterial hypertension ed. by academicians of RAS E.I. Chazov, a corresponding member of RAS I.E. Chazov. Moscow, Media Medica, 2005, p. 415-433.
 57. HOPE Study Investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluations) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127–37.
 58. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000; 355:253–259.
 59. Gerstein HC, Bosch J, Pogue J, et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes: the MICRO-HOPE study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1225–28.