

# Новые лекарственные комбинации — новые возможности гипотензивной терапии

*Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин*

Обзор посвящен преимуществам комбинированной лекарственной терапии артериальной гипертензии. В ряду прочих комбинаций фиксированное сочетание рамиприла и амлодипина обладает рядом полезных свойств, хорошо изучено в клинических исследованиях и положительно влияет на важные клинические и прогностические показатели не только при этом заболевании, но и при сопутствующих сахарном диабете и хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** комбинированная гипотензивная терапия, рамиприл, амлодипин.

Адекватная антигипертензивная терапия в повседневной клинической практике в России – важнейшая задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой смертности и повышения продолжительности жизни в Российской Федерации. Общеизвестно, что повышение артериального давления (АД) отражает взаимодействие множества факторов, и единственную специфическую причину стойкой артериальной гипертензии (АГ) выявляют нечасто. Избирательное медикаментозное воздействие на один патогенетический механизм редко приводит к стойкой нормализации АД. Такое лечение может вызывать “компенсаторный ответ” и активизировать контррегуляторные механизмы, которые противодействуют снижению АД, даже когда первоначальное воздействие было направлено на доминирующий патофизиологический механизм. Поэтому для всех классов антигипертензивных препаратов практические возможности монотерапии весьма ограничены. Современный подход к лечению АГ заключается в применении уже на самых ранних этапах терапии рациональных комбинаций гипотензивных препаратов [4, 6, 10, 14, 25]. Во многих современных рекомендациях закреплён принцип комбинирования лекарственных средств вместо монотерапии при различных формах АГ [13, 20, 23]. Следует подчеркнуть, что по современным критериям выбор между монотерапией и комбинированным лечением нужно осуществлять, не просто опираясь на исходные значения АД, но по совокупному уровню риска сердечно-сосудистых осложнений у данного больного. Попытка монотерапии гипотензивными препаратами оправдана лишь при низком и среднем риске осложнений, во всех остальных

случаях сразу нужно начинать комбинированное лечение [13, 20]. Риск определяется с учетом пола, возраста, массы тела, курения, показателей АД, уровней липидов крови, сопутствующего сахарного диабета (СД), указаний на сердечно-сосудистые осложнения в прошлом (табл. 1).

Комбинации гипотензивных препаратов бывают фиксированными (неизменяемые дозы препаратов находятся в одной лекарственной форме – таблетке или капсуле) и свободными (пациент принимает одновременно или порознь несколько лекарственных форм различных препаратов – таблеток или капсул) (табл. 2).

Идея лекарственных комбинаций в гипотензивной терапии не нова. Однако взгляды на нее неоднократно менялись. Первые фиксированные комбинации (ФК) лекарственных средств для снижения АД появились в начале 1960-х годов. Это были сочетания резерпина с гидрохлортиазидом и гидралазином, метилдопы с гидрохлортиазидом, калийсберегающего препарата (триамтерена или амилорида) с гидрохлортиазидом. Позднее, в 1970–1980-х годах, к ним добавились ФК диуретиков и β-адреноблокаторов. С появлением высокоэффективных блокаторов кальциевых каналов (БКК), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину популярность комбинированного лечения несколько снизилась. В 1980–1990-х годах доминировала тактика дифференцированного выбора гипотензивного препарата для начальной монотерапии. Комбинировали препараты в свободном режиме лишь при очевидной неэффективности монотерапии в максимальных дозах. Сейчас вновь получила признание идея комбинирования лекарственных средств, уже на самых ранних этапах лечения АГ. И тому есть веские причины, основанные на принципах доказательной медицины.

В 2009 г. были опубликованы данные ретроспективного анализа результатов 42 исследований, посвященных разнообразным схемам гипотензивной терапии, проведенных в период 1966–2008 годов (общее число пациентов – более 10 000). Изучив результаты рандомизированных исследований с использованием двух препаратов из четырех

ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

**Юрий Александрович Карпов** – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке.

**Евгений Владимирович Сорокин** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова.

**Таблица 1.** Стратификация риска осложнений у больных АГ

Факторы риска, поражение органов-мишеней, сопутствующие заболевания	АД, мм рт. ст.		
	140–159/90–99 (АГ I степени)	160–179/100–109 (АГ II степени)	>180/110 (АГ III степени)
Нет ФР, ПОМ и СЗ	Низкий	Средний	Высокий
1–2 ФР	Средний	Средний	Очень высокий
>3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
Осложнения*	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

\* Инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, реваскуляризация миокарда, нефропатия/хроническая почечная недостаточность, недостаточность кровообращения, аневризма аорты и др.  
Обозначения: МС – метаболический синдром, ПОМ – поражение органов-мишеней, СЗ – сопутствующие заболевания, ФР – факторы риска.

основных классов антигипертензивных средств, авторы пришли к выводу о том, что комбинация двух любых препаратов примерно в 5 раз эффективнее снижает высокое АД, чем увеличение дозы каждого из этих препаратов при монотерапии [25]. В исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) потребность в комбинированной антигипертензивной терапии возникла у 45% пациентов, в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) – у 62%, в исследовании INVEST (International Verapamil–Trandolapril Study) – у 80% больных. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction) лишь 11% пациентов из группы лозартана к завершению исследования получали монотерапию. В исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) 9 из 10 пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД ( $\leq 140/90$  мм рт. ст.), потребовалось для этого назначение двух и более гипотензивных препаратов. В исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment) комбинированная терапия потребовалась 63% пациентов, у которых был достигнут уровень диастолического АД (ДАД)  $\leq 90$  мм рт. ст., и 74% больных, у которых были достигнуты значения ДАД  $\leq 80$  мм рт. ст. [23]. В крупном исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), в котором оценивали гипотензивную эффективность тиазидоподобного диуретика индапамида у больных преклонного возраста (старше 80 лет), для достижения целевых уровней АД в 75% случаев потребовалось добавление второго гипотензивного препарата. На фоне комбинированного лечения у этих больных было отмечено снижение частоты инсультов на 30% и снижение риска развития сердечной недостаточности на 64% [25].

Сочетание каких препаратов наиболее рационально? Единственного ответа на этот вопрос нет, как не существует и двух одинаковых больных с одинаковыми симптомами заболевания и сопутствующими факторами риска.

Следует помнить о том, что важнейшим фактором успешности длительного лечения хронических сердечно-сосудистых заболеваний является стойкая приверженность пациента предписанному лечению и соблюдение режима приема лекарственных средств [1, 13, 25]. Однако сердечно-сосудистые заболевания редко протекают изолированно. И когда врач, согласно самым современным

правилам и рекомендациям, назначает комплексное лечение по каждому подтвержденному диагнозу, итоговое количество таблеток обратно пропорционально готовности пациента принимать их долгое время. Немаловажным фактором является и стоимость комплексного лечения: к сожалению, суммарные затраты на лечение современными препаратами получаются весьма внушительными. Всё это стимулирует разработку и активное внедрение в медицинскую практику новых ФК лекарственных средств.

Эффективная комбинированная терапия с фиксированными дозами препаратов возможна при соблюдении нескольких правил [10, 15, 18]:

- механизм действия комбинируемых препаратов должен быть различным и дополняющим;
- комбинируемые препараты должны быть “метаболически нейтральными” (не влиять или оказывать минимальное нежелательное действие на метаболизм углеводов, липидов, мочевой кислоты и др.);
- комбинация препаратов должна вызывать минимум побочных гемодинамических эффектов;
- комбинация должна обладать более выраженным антигипертензивным действием, чем ее “составные части”.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов и отечественных Рекомендациях по диагностике и лечению

**Таблица 2.** Преимущества использования фиксированных комбинаций и свободных комбинаций гипотензивных лекарственных средств

Комбинации фиксированных доз	Комбинации свободных доз
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Взаимное потенцирование гипотензивного эффекта</li> <li>• Лучшее органопротективное действие и уменьшение риска осложнений</li> <li>• Сокращение количества принимаемых таблеток</li> <li>• Обычно ФК имеет более низкую стоимость, чем стоимость в сумме входящих в эту ФК препаратов</li> <li>• Существенное повышение приверженности пациентов к постоянному лечению</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более индивидуальный подбор дозировок лекарств</li> <li>• Возможность при необходимости отменить компоненты лекарственной комбинации или заменить их на другие</li> <li>• Возможность разделения схемы приема компонентов по времени суток</li> </ul>

Обозначения: ФК – фиксированная комбинация.

**Таблица 3.** Главные результаты рандомизированного исследования HOPE

Критерий эффективности	Снижение относительного риска в группе лечения рамиприлом (2,5–10,0 мг/сут, 4,5 года, n = 4720) в сравнении с плацебо (n = 4850), %
Суммарная частота смерти от ССЗ, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта	22*
Инсульт	32*
Инфаркт миокарда	20*
Смертность от ССЗ	26*
Развитие сердечной недостаточности	32**
Необходимость в реваскуляризации	15***
Общая смертность	16#
Развитие СД	33**
Обратимая остановка кровообращения	37***

\* p < 0,001, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,05, # p < 0,005.  
Обозначения: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

артериальной гипертензии к так называемым “рациональным комбинациям” отнесены [13, 20]:

- тиазидный диуретик + ИАПФ;
- тиазидный диуретик + блокатор рецепторов к ангиотензину;
- дигидропиридиновый БКК + ИАПФ;
- дигидропиридиновый БКК + блокатор рецепторов к ангиотензину;
- дигидропиридиновый БКК + тиазидный диуретик;
- β-адреноблокатор + дигидропиридиновый БКК;
- β-адреноблокатор + диуретик.

Одной из самых успешных в клинической практике среди вышеперечисленных лекарственных комбинаций заслуженно признана комбинация дигидропиридиновых БКК с ИАПФ. Установлено, что такое сочетание оказывает значительно меньше побочных действий, чем высокие дозы каждого компонента в отдельности. К настоящему времени в Российской Федерации зарегистрированы и применяются ФК амлодипина с несколькими ИАПФ: периндоприлом, лизиноприлом, рамиприлом. Последний препарат с полным правом считается одним из самых высокоэффективных лекарственных средств современной доказательной медицины.

Напомним, что один из важнейших прорывов в применении ИАПФ в современной кардиологии произошел после публикации в 1999 г. результатов крупного рандомизированного проспективного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) с участием более 9500 больных. В этом исследовании рамиприл в целевой дозе 10 мг/сут назначался для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц с множественными факторами риска (АГ, ишемиче-

ская болезнь сердца (ИБС), внекоронарный атеросклероз, почечная недостаточность, СД и др.). В табл. 3 приведены главные результаты исследования [7, 16].

В этом исследовании благоприятное влияние рамиприла на указанные параметры не зависело от снижения АД (которое было весьма умеренным: в среднем на 2–4 мм рт. ст. от исходного уровня), от пола и возраста больных, исходной функции левого желудочка, наличия СД, ИБС, инфаркта миокарда, давности и выраженности АГ, сопутствующей микроальбуминурии. Также эффективность рамиприла по указанным критериям не зависела от сопутствующего медикаментозного лечения. Благоприятный эффект рамиприла стал очевиден уже в первый год приема и в дальнейшем усиливался, что и стало причиной досрочного завершения исследования – через 4,5 года вместо запланированных 5 лет.

В исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), проводившемся в рамках исследования HOPE, у 732 больных оценивали влияние рамиприла на развитие каротидного атеросклероза [19]. Прием рамиприла в дозе 10 мг/сут в течение 4 лет замедлил прогрессирование атеросклероза в сонных артериях по данным ультразвуковой доплерографии. Толщина комплекса интима–медиа уменьшилась на 37% в группе рамиприла в сравнении с плацебо. Достоверных различий по этому параметру между группами плацебо и рамиприла в дозе 2,5 мг/сут не было. Согласно результатам исследования HOPE, лечение рамиприлом 1000 человек с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний в течение 4 лет позволяет предотвратить у каждого 70 больных 150 сердечно-сосудистых осложнений и 18 случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, постоянный прием рамиприла хотя бы 25% больных с множественными факторами риска из развивающихся стран и 50% аналогичных больных из развитых стран позволил бы ежегодно предотвратить 2 млн. сердечно-сосудистых и диабетических осложнений [7].

После исследования HOPE ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента упрочили свои лидирующие позиции во всех ведущих клинических рекомендациях по кардиологии, а рамиприл до сих пор остается одним из самых часто назначаемых ИАПФ в Европе (по данным регистра EuroHeart, доля этого препарата в общем числе назначений ИАПФ превышает 20% [17]). В России ИАПФ занимают среди гипотензивных препаратов прочные лидирующие позиции. По данным регистра ПИФАГОР (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии, Ограниченное Россией), ИАПФ назначаются при АГ более чем в 70% случаев. Однако российскими терапевтами и кардиологами рамиприл назначается существенно реже, чем их европейскими коллегами [1]. Позиция рамиприла в российской кардиологической практике явно недооценена, поскольку доказательная база применения этого препарата в мировой медицине является одной из самых убедительных [2, 8, 9, 16].

При попытках комбинирования ИАПФ с другими гипотензивными препаратами довольно скоро были выявлены как фавориты (БКК и тиазидные диуретики), так и аутсайдеры (блокаторы рецепторов к ангиотензину, β-адреноблокаторы). Комбинация ИАПФ с блокаторами рецепторов к ангиотензину считается нежелательной из-за негативного влияния на почечную функцию. Сочетание ИАПФ с β-адреноблокаторами оправданно с прогностической целью у пациентов с некоторыми формами ИБС (постинфарктный кардиосклероз, ишемическая кардиомиопатия) и хронической сердечной недостаточностью. В то же время комбинирование ИАПФ с тиазидными диуретиками быстро стало довольно популярным, множество таких комбинаций сейчас выпускаются в виде ФК (периндоприл + индапамид, каптоприл + гидрохлоротиазид, лизиноприл + гидрохлоротиазид, эналаприл + гидрохлоротиазид и др.). Главным преимуществом такой комбинации является сочетание гипотензивной эффективности с хорошей переносимостью и “метаболической нейтральностью” при длительном использовании.

Помимо диуретиков высокую эффективность в комбинации с ИАПФ продемонстрировали БКК, в первую очередь амлодипин.

Данный БКК был изучен во многих клинических исследованиях [3]. Амлодипин оказывает мощное сосудорасширяющее действие и относится к числу наиболее часто применяемых БКК в клинической практике. Наряду с антигипертензивными свойствами амлодипин обладает вазопротективным и антиатеросклеротическим действием. Эти свойства амлодипина подтверждены в исследованиях PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) и CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) [3, 11]. По результатам этих исследований в европейских рекомендациях одним из показаний для первоочередного назначения антагонистов кальция значится атеросклероз сонных и коронарных артерий у больных АГ. Таким образом, антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для лечения больных АГ при сопутствующей ИБС. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ амлодипин продемонстрировал большой потенциал в таких рандомизированных сравнительных исследованиях, как ALLHAT, VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [3].

Возможности назначения ФК рамиприла с амлодипином в качестве гипотензивных средств проверены в нескольких проспективных исследованиях и получили обнадеживающие подтверждения.

В 2008 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного 18-месячного исследования ATAR (Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril), включавшего 222 больных, принимавших

**Таблица 4.** Гипотензивная эффективность лечения в сравнительном исследовании ATAR

Динамика показателей при амбулаторных осмотрах	Амлодипин	Амлодипин + рамиприл
Снижение САД, мм рт. ст.	-15,80 ± 1,19	-20,76 ± 1,25*
Снижение ДАД, мм рт. ст.	- 8,61 ± 0,74	-11,71 ± 0,78*
Снижение пульсового АД, мм рт. ст.	-8,20 ± 1,13	-11,10 ± 1,19**
Количество больных, у которых был достигнут целевой диапазон АД (<140/90 мм рт. ст.), %	52,1	49,5***

\* p = 0,004, \*\* p = 0,002, \*\*\* недостоверно.  
Обозначения: САД – систолическое АД.

амлодипин либо комбинацию рамиприла с амлодипином для лечения начальной и умеренной эссенциальной АГ [21]. Эффективность лечения оценивали по результатам амбулаторного суточного мониторирования АД, а также его измерения во время визитов к врачу (табл. 4). За период исследования в группе комбинированной терапии отмечено достоверно более выраженное снижение АД, у пациентов существенно реже возникали отеки ног. Переносимость лечения в обеих группах была хорошей.

В 4-месячном открытом многоцентровом сравнительном исследовании ФК рамиприла с амлодипином венгерскими авторами были получены интересные данные [24]. В исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) было включено 9169 больных АГ, у которых предшествующая гипотензивная терапия была неэффективной. По результатам серийных измерений АД пациентам индивидуально подбирались комбинация доз амлодипина и рамиприла (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) для однократного приема в сутки. Главным критерием эффективности было достижение целевых уровней АД, вторичными критериями – индивидуальная переносимость лечения и действие ФК на различные метаболические показатели. Исследование завершили 6423 больных. Из них у 1276 пациентов имел место сопутствующий СД, у 194 – хроническая почечная недостаточность (ХПН). До включения в исследование RAMONA гипотензивная терапия проводилась в течение 9,8 года. На фоне лечения ФК рамиприла с амлодипином более чем у половины таких резистентных больных (у 52%) удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) При этом отмечалось небольшое, но достоверное снижение уровней глюкозы, общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (табл. 5).

Важное практическое значение имеет анализ эффективности лечения в подгруппах больных с дополнительными факторами риска – ХПН и СД. Общеизвестно, что эти заболевания нередко встречаются при хронической АГ, затрудняют и удорожают ее лечение, значительно ухудшают

**Таблица 5.** Гемодинамические и лабораторные параметры в исследовании RAMONA (n = 6423)

Показатель	Исходно	Через 4 мес
САД, мм рт. ст.	157,3 ± 9,7	130,9 ± 8,8*
ДАД, мм рт. ст.	91,2 ± 5,3	79,4 ± 8,3*
ОХС, ммоль/л	5,5	5,2*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1	2,9**
Гликемия натощак, ммоль/л	5,8	5,6*

\* p < 0,05, \*\* недостоверно.

**Таблица 6.** Гемодинамические и лабораторные параметры у пациентов с АГ и СД в исследовании RAMONA (n = 1276)

Показатель	Исходно	Через 4 мес
САД, мм рт. ст.	157,50 ± 9,55	130,90 ± 7,35*
ДАД, мм рт. ст.	91,30 ± 7,58	79,60 ± 5,81*
ЧСС, в 1 мин	78,0 ± 8,47	72,90 ± 6,02*
ОХС, ммоль/л	5,50 ± 1,13	5,20 ± 0,95*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,20 ± 0,93	3,00 ± 0,77**
Гликемия натощак, ммоль/л	7,20 ± 1,88	6,70 ± 1,38*

\* p < 0,0001, \*\* недостоверно.

**Таблица 7.** Гемодинамические и лабораторные параметры у пациентов с АГ и ХПН в исследовании RAMONA (n = 194)

Показатель	Исходно	Через 4 мес
САД, мм рт. ст.	158,04 ± 9,97	130,40 ± 7,65*
ДАД, мм рт. ст.	90,46 ± 8,30	78,59 ± 5,75*
ЧСС, в 1 мин	77,94 ± 9,70	72,48 ± 5,93*
ОХС, ммоль/л	5,30 ± 1,13	5,10 ± 0,83*
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,13 ± 0,93	2,98 ± 0,93**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32 ± 0,55	1,46 ± 0,61***
Гликемия натощак, ммоль/л	6,11 ± 1,71	5,93 ± 1,34*
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	46,30 ± 1,49	49,00 ± 19,58#
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,20 ± 94,98	349,70 ± 97,58*

\* p < 0,0001, \*\* p > 0,05 (недостоверно), \*\*\* p < 0,01, # p < 0,05. Обозначения: ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

прогноз. По результатам регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), до 20% лиц с АГ страдают также ХПН различной степени тяжести [20]. Во Фремингемском исследовании среди пациентов с СД распространенность АГ была в 1,5 раза выше, чем среди лиц без СД [20, 25]. По данным Венгерского регистра больных АГ, повышенное АД выявляется почти у 80% лиц с СД 2-го типа [12, 24]. Во всех современных рекомендациях выявление при АГ сопутствующих СД и/или ХПН переводит таких пациентов в группы высокого или очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [13, 20].

Среди 6423 участников исследования RAMONA, завершивших лечение, СД был у 1276 больных (55% мужчин, 45% женщин, средний возраст 64,2 ± 10,1 года, средняя

продолжительность АГ 12,7 ± 8,4 года, сопутствующая гипертрофия миокарда выявлена в 32,5% случаев). В этой подгруппе итоговая гипотензивная эффективность лечения была выше, чем в общей выборке, – целевые уровни АД были достигнуты у 69,8% больных АГ с СД. Достоверное снижение систолического АД (САД) и ДАД от исходных уровней в этой подгруппе составило 16,6 и 12,3% соответственно (p < 0,0001), при этом также достоверно снизилась частота сердечных сокращений (ЧСС) – с 78,0 ± 8,5 до 72,9 ± 6,0 в 1 мин. Важно отметить, что повышение доз ФК лекарственных средств до максимальных (10/10 мг/сут) среди этих больных потребовалось только в 37,5% случаев. Лечение в этой подгруппе не сопровождалось нежелательным влиянием на метаболические факторы риска (табл. 6).

Среди 194 пациентов с ХПН, завершивших протокол исследования RAMONA (44% мужчин, 56% женщин, средний возраст 68,5 ± 11,8 года, средняя продолжительность АГ 15,6 ± 9,9 года), гипотензивная эффективность лечения не отличалась от таковой в общей выборке – целевые уровни АД за 4 мес были достигнуты у 52,1% больных. Изменения основных показателей гемодинамики приведены в табл. 7. Достоверное снижение САД и ДАД от исходных уровней в этой подгруппе составило 17,3 и 13,6% соответственно (p < 0,0001), при этом также достоверно снизилась ЧСС. Лечение в этой подгруппе не сопровождалось нежелательным влиянием на метаболические факторы риска (см. табл. 7). Очень важным представляется достоверное улучшение почечной функции на фоне лечения, оцениваемое по расчетной скорости почечной клубочковой фильтрации.

Таким образом, в исследовании RAMONA применение ФК рамиприла и амлодипина для нормализации повышенного АД при безуспешности длительной предшествующей гипотензивной терапии оказалось эффективным более чем в половине случаев. Лечение хорошо переносилось больными, сопровождалось снижением метаболических факторов риска. При сопутствующем СД лечение ФК амлодипина с рамиприлом было даже более эффективным, чем в общей выборке.

Проведенный в 2014 г. польскими авторами опрос более 24 тыс. больных, принимавших ФК рамиприла с амлодипином в качестве гипотензивного средства, подтвердил хорошую переносимость и эффективность лечения [22]. Однако авторы отмечают, что у лиц с избыточной массой тела и ожирением удовлетворенность лечением была несколько ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела (52 и 55% против 57% соответственно), при этом частота побочных эффектов лечения в этих группах была одинаковой (0,35% случаев). Вероятной причиной выявленных различий авторы считают менее частое достижение целевых уровней АД при ожирении, что характерно для всех видов гипотензивной терапии.

Важным прогностическим эффектом лечения рамиприлом является его способность улучшать эластические свойства артериальной стенки. Известно, что повышение жест-

кости артериальной стенки служит независимым неблагоприятным предиктором сердечно-сосудистых осложнений при АГ [3, 4, 23]. Способность ФК амлодипина и рамиприла сравнительно быстро (уже через 1 мес) улучшать показатели эластичности магистральных артерий при АГ была подтверждена в исследовании RAMONA и в исследовании болгарских авторов (в котором участвовало 48 больных АГ) [5].

В российской практике “раннее” комбинирование гипотензивных средств постепенно становится всё более распространенным терапевтическим подходом [4, 6, 10, 11, 14]. Насущной потребностью российского врача становится использование комбинаций препаратов, наиболее убедительно доказавших клиническую и прогностическую пользу, хорошую переносимость, безопасность и способность улучшать качество жизни пациентов.

В России единственным комбинированным препаратом, в состав которого входят ИАПФ рамиприл и БКК амлодипин, является Эгипрес. Как видно из представленных данных, компоненты этого препарата убедительно доказали высокую гипотензивную эффективность и способность улучшать важнейшие прогностические показатели у пациентов с различными формами АГ и дополнительными факторами риска. Веские доказательства свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости лечения ФК амлодипина с рамиприлом при часто сопутствующих АГ сахарном диабете и нефропатии.

Таким образом, комбинированный препарат Эгипрес является современным высокоэффективным и безопасным гипотензивным средством. Его следует активно применять на самых ранних этапах лечения пациентов с АГ при умеренном, высоком и очень высоком суммарном риске сердечно-сосудистых осложнений, в частности при таких сопутствующих заболеваниях и осложнениях, как гипертрофия миокарда, атеросклероз сонных артерий, СД, ИБС и нефропатия, а также при неэффективности предшествующей гипотензивной терапии.

### Список литературы

- Белюсов Д.Ю., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А. Мониторинг медико-социальных аспектов эффективности лечения больных с артериальной гипертензией в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) // Пробл. стандартизац. в здравоохран. 2009. № 7–8. С. 3–12.
- Дроботья Н.В. Доказанная эффективность рамиприла у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска // Рус. мед. журн. 2014. № 2. С. 144–147.
- Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рус. мед. журн. 2011. № 4. С. 217–220.
- Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии // Рус. мед. журн. 2011. № 2. С. 1568–1571.
- Катова Ц., Симова Я., Костова В. Опыт применения комбинированного препарата Эгипрамлон при артериальной гипертензии // Мед. дайджест. 2013. № 21(3). С. 13–15.
- Максимов М.Л. Современная рациональная комбинированная терапия в лечении пациентов с артериальной гипертензией // Рус. мед. журн. 2014. № 6. С. 423–427.
- Моисеев С.В. Рамиприл в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от исследования HOPE к новым возможностям // Клин. фармакол. и тер. 2008. № 17(4). С. 32–37.
- Напалков Д.А., Головенко Е.Н. Кардиопротективные и нефропротективные свойства ингибитора ангиотензинпревращающего фермента рамиприла // Рац. фармакотер. в кардиол. 2009. № 2. С. 79–82.
- Постникова С.Л. Применение рамиприла для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. 2012. № 8. С. 1421–1426.
- Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – ключ к повышению эффективности сердечно-сосудистой профилактики // Рус. мед. журн. 2012. № 25. С. 1304–1307.
- Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Новикова И.М., Рунихина Н.К. Изучение эффекта комбинации рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. 2009. Т. 49. № 5. С. 40–47.
- Фаршанг Ч. Преимущества комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии // Гипертензия и нефрологии. Журн. Венгерского общества гипертензии и нефрологии. 2005. Т. 8. № 2. С. 72–78.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации 2013 г. // Кардиол. вестн. 2015. № 1. С. 3–30.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Возможности рациональной комбинированной антигипертензивной терапии: итоги международного клинического исследования “ГЕМЕРА” // Тер. архив. 2013. Т. 85. № 10. С. 10–22.
- Angeloni E., Vitaterna A., Lombardo P. et al. Single-pill combination therapy in the initial treatment of marked hypertension: a propensity-matched analysis // Clin. Exp. Hypertens. 2014. V. 12. P. 1–7.
- Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE // Diabetes Metab. Res. Rev. 2002. V. 18. P. S82–S85.
- Komajda M., Follath F., Swedberg K. et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment // Eur. Heart J. 2003. V. 24. P. 464–474.
- Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials // BMJ. 2003. V. 326. P. 1427–1431.
- Lonn E., 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. V. 103. P. 919–925.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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) // Eur. Heart J. 2013. V. 34. P. 2159–2219.
- Miranda R.D., Mion D. Jr., Rocha J.C. et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, 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. V. 30. P. 1618–1628.
- Olszanecka-Glinianowicz M., Smertka M., Almgren-Rachtan A., Chudek J. Ramipril/amlodipine single pill – effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status // Pharmacol. Rep. 2014. V. 66. P. 1043–1049.
- Sood N., Reinhart K.M., Baker W.L. Combination therapy for the management of hypertension: a review of the evidence // Am. J. Health Syst. Pharm. 2010. V. 67. P. 885–889.
- Tomcsányi J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // Hypertonia és Nephrologia. 2013. V. 17. P. 49–96.
- Wald D.S., Law M., Morris J.K. et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials // Am. J. Med. 2009. V. 122. P. 290–300.