



# Комбинированная терапия в повседневной практике участкового терапевта

На симпозиуме, посвященном вопросам применения комбинированной терапии в повседневной клинической практике, ведущие российские терапевты, кардиологи и ревматологи рассмотрели факторы риска, клинические проявления и алгоритм лечения артериальной гипертензии, практические подходы к ведению коморбидного пациента с артериальной гипертензией. Участники симпозиума проанализировали доказательную базу эффективности и безопасности антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина (Эгипрес®).



Профессор, д.м.н.  
Д.В. Небиеридзе

Симпозиум открыл руководитель отдела профилактики метаболических нарушений Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины, д.м.н., профессор Давид Васильевич НЕБИЕРИДЗЕ. Он рассказал о ключевых положениях опубликованных в 2018 г. рекомендаций по контролю артериальной гипертензии (АГ) Европейского общества по АГ (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology, ESC).

## Обзор новых европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Что изменилось?

В рекомендациях Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology, ACC) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) 2017 г. представлены обновленные критерии диагностики АГ. Так, нормальный уровень артериального давления (АД) составляет 120/80 мм рт. ст. Повышенным считается систолическое АД (САД) 120–129 и диастолическое (ДАД) 80–89 мм рт. ст. Первая степень АГ диагностируется при АД 130–139/80–89 мм рт. ст., вторая – при АД  $\geq 140/\geq 90$  мм рт. ст. Современные рекомендации по диагностике АГ американских экспертов основаны на данных многочисленных исследований. Так, в 2015 г. в исследовании SPRINT было показано, что интенсивное уменьшение уровня САД до  $\leq 120$  мм рт. ст. существенно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако, по мнению европейских

экспертов, офисное измерение АД в отсутствие медперсонала ранее не проводилось ни в одном из рандомизированных клинических исследований, результаты которых служили основанием для принятия решений по ведению пациентов с АГ. В отсутствие «эффекта белого халата» уровень САД может быть ниже на 5–15 мм рт. ст. Предполагается, что уровни САД в исследовании SPRINT соответствуют 130–140 и 140–150 мм рт. ст. при обычном измерении в группах интенсивной и обычной антигипертензивной терапии.

Эксперты ACC/АНА сохранили классификацию уровней АД и определение АГ. Они рекомендуют классифицировать АД как оптимальное, нормальное, высокое нормальное, выделять три степени АГ, а также изолированную систолическую гипертонию. Критерием АГ, по данным клинического измерения АД, остался уровень 140 мм

<sup>1</sup> Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39. № 33. P. 3021–3104.



## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

рт. ст. и выше для САД и 90 мм рт. ст. и выше – для ДАД<sup>1</sup>.

В новых рекомендациях остался прежним подход к оценке общего сердечно-сосудистого риска с учетом факторов поражения органов-мишеней. К факторам, влияющим на сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ, добавились уровень мочевой кислоты, ранняя менопауза, частота сердечных сокращений в покое  $\geq 80$  уд/мин. Кроме того, факторами риска признаны поражения глазного дна – геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва. К поражению органов-мишеней, связанных с АГ, отнесена хроническая болезнь почек (ХБП) третьей стадии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30–60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Накопленная к настоящему моменту доказательная база свидетельствует о том, что фактором риска и осложнений у больных АГ является мочевая кислота. В исследовании распространенности гиперурикемии среди больных АГ с метаболическим синдромом в реальной отечественной практике участвовали почти 880 врачей и 9617 пациентов. Повышенный уровень мочевой кислоты отмечался у 50% пациентов и 70% больных АГ с артралгиями<sup>2</sup>.

В обновленных европейских рекомендациях по контролю АГ из перечня факторов риска удалена толщина комплекса «интима – медиа» из-за недостаточности данных. Европейские эксперты подчеркивают значимость выявления поражения органов-мишеней при АГ. Первичная оценка риска в отсутствие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний должна быть основана на SCORE. Однако при поражении органов-мишеней, особенно гипертрофии левого желудочка, сниженной СКФ и выраженной ретинопатии, риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается. В связи с этим выявление у пациентов по-

ражения органов-мишеней должно стать неотъемлемой составляющей оценки риска, поскольку при использовании только шкалы SCORE риск занижается. Установлено, что если при оценке по SCORE высокий риск имеет место в 28,67% случаев, то после комплексного обследования при выявлении поражения органов-мишеней этот показатель достигает 62,33%. Выявление поражения органов-мишеней имеет значение не только для реклассификации риска, но и для оценки органопротекции, влияющей на прогноз.

В новых европейских рекомендациях по ведению больных АГ рассматривается классификация АГ по стадиям заболевания (гипертонической болезни) с учетом уровня АД, факторов риска, влияющих на прогноз, поражения органов-мишеней и сопутствующих заболеваний. Первая стадия предполагает повышение уровня АД, наличие соответствующих факторов риска, отсутствие поражения органов-мишеней или осложнений. Вторая стадия характеризуется наличием бессимптомного поражения органов-мишеней без сердечно-сосудистых осложнений, ХБП третьей стадии, сахарного диабета (СД) без поражения органов-мишеней. Третья стадия определяется наличием симптомных сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП четвертой стадии и выше, СД с поражением органов-мишеней. Данная стратификация сердечно-сосудистого риска напоминает классификацию по стадиям и фазам АГ академика А.Л. Мясникова, представленную на Всесоюзной конференции терапевтов в 1951 г. В соответствии с классификацией, первая стадия характеризуется лабильным уровнем АД, которое повышается при определенных ситуациях, без поражения органов-мишеней. На второй стадии происходят органические изменения – ги-

пертрофия левого желудочка, ангиоретинопатия. Наконец, на третьей стадии помимо повышения уровня АД имеют место симптомы нарушения кровообращения внутренних органов, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, тяжелые нарушения зрения, нефросклероз. Интересно, что спустя почти 70 лет европейские эксперты представили классификацию, аналогичную классификации А.Л. Мясникова 1951 г. в плане диагностики АГ.

Европейские эксперты обозначили тактику ведения пациентов с АГ в зависимости от уровня АД. В обновленных рекомендациях роль медикаментозного лечения существенно возросла, показания для начала терапии АГ расширились. Так, медикаментозная терапия рекомендована пациентам с высоким нормальным АД и другими сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при наличии ишемической болезни сердца (ИБС). Такая терапия показана лицам с АГ первой степени как при наличии, так и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний, поражений почек или поражений органов-мишеней. При АГ второй и третьей степени немедленная медикаментозная терапия должна назначаться всем категориям пациентов.

Что касается целевых уровней офисного АД, европейские рекомендации во многом отражают позицию американских обществ. Целевой уровень АД на старте терапии остался прежним – 140/90 мм рт. ст. Однако при хорошей переносимости АД целесообразно дополнительно снизить до 130/80 мм рт. ст. У всех категорий пациентов с АГ независимо от уровня риска целевой уровень ДАД должен быть менее 80 мм рт. ст.

К нововведениям рекомендаций европейских экспертов относится менее консервативный подход к изменению показателей целевых

<sup>2</sup> Небиридзе Д.В., Долгушина Н.В. Распространенность гиперурикемии среди пациентов с метаболическим синдромом: результаты исследования реальной клинической практики // Рациональная фармакотерапия. 2017. № 6. С. 889–890.



уровней АД у пожилых пациентов при условии хорошей переносимости. Прежний целевой уровень САД для пациентов 65 лет и старше составлял 140–150 мм рт. ст. Теперь он снижен до 130–140/70–80 мм рт. ст. При этом важно ориентироваться не на формальный биологический возраст, а на конкретное состояние пациента, то есть переносимость терапии.

Одним из важных направлений в новых рекомендациях является улучшение мер по достижению контроля АД. Основные причины неадекватного контроля АД (менее 50%) – преобладание стратегии монотерапии (инерция врачей) и низкая приверженность пациентов лечению. Не случайно улучшение контроля АД связано со стратегией комбинированной терапии и повышением комплаенса. В связи с новыми целевыми уровнями АД стратегия комбинированной терапии приобретает особую актуальность.

Данные исследований подтверждают факт недостаточного достижения контроля АД. Показано, что 77% больных АГ не достигают эффективного контроля АД<sup>3</sup>.

Как и в прежних, в новых рекомендациях в качестве базовой антигипертензивной терапии обозначены пять классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) II, бета-блокаторы, антагонисты кальция, диуретики (тиазидные и тиазидоподобные).

В предыдущих рекомендациях рассматривалась возможность назначения комбинированной терапии. В обновленной версии для большинства пациентов в качестве стартовой терапии рекоменду-

ется комбинация двух препаратов. Предпочтение отдается комбинации блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибиторы АПФ или БРА) с антагонистами кальция или диуретиками. Назначение бета-блокаторов возможно на любом этапе терапии в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, беременность или ее планирование.

Целесообразно назначать комбинацию из двух препаратов, желательно в одной таблетке. Исключение – пожилые пациенты низкого риска с первой степенью АГ (при САД < 150 мм рт. ст.). Если контроль АД на фоне применения двух препаратов не достигается, необходимо перейти к комбинации трех препаратов – блокаторов РААС, антагонистов кальция, тиазидных/тиазидоподобных диуретиков в одной таблетке.

При недостижении контроля АД (резистентная АГ) добавляют спиролактон, при непереносимости – другие диуретики, бета- или альфа-блокаторы<sup>4</sup>.

Одним из аспектов успешного контроля АД названа приверженность пациентов лечению. Стартовая комбинированная терапия является основой быстрого достижения целевого АД. Это очень важно, поскольку большинство пациентов не мотивированы на лечение. Если адекватный контроль АД своевременно не достигнут, пациенты отказываются от лечения. Терапия фиксированными комбинациями антигипертензивных препаратов позволяет в большинстве случаев добивать-

ся адекватной приверженности пациента с АГ лечению. Фиксированной комбинацией наиболее исследованных молекул является сочетание амлодипина и рамиприла. Фиксированная комбинация амлодипина/рамиприла обеспечивает не только адекватный контроль АД, но и выраженный органопротективный эффект у больных АГ.

В исследовании HOPE, в котором участвовали пациенты с атеросклерозом различной локализации (перенесенный инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, коронарная ангиопластика, инсульт, периферический атеросклероз), оценивали долгосрочный протективный эффект рамиприла. В качестве основного лечения больным назначали рамиприл до 10 мг. Рамиприл значительно снижал риск развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшал прогноз у пациентов среднего и пожилого возраста с клиническими проявлениями атеросклероза<sup>5</sup>.

Результаты исследования послужили основанием для расширения показаний к применению препарата. Так, показаниями к применению рамиприла (Хартил®) являются не только АГ, сердечная недостаточность, но и снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или «коронарной смерти» у пациентов с ИБС, включая пациентов, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование.

Эгипрес® (единственная фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в России) является антигипертензивным препаратом с доказанной эффективностью и хорошим профилем безопасности. Применение препарата Эги-

<sup>3</sup> Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14.

<sup>4</sup> Mancía 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) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–357.

<sup>5</sup> The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) 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. The HOPE study investigators // Can. J. Cardiol. 1996. Vol. 12. № 2. P. 127–137.

## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

прес® при АГ не только позволяет эффективно контролировать АД, но и обеспечивает органопротективный эффект. Терапия препаратом Эгипрес® способствует улучшению отдаленного прогноза у больных АГ с высоким сердечно-сосудистым риском.

Изменения в европейских рекомендациях коснулись и антиагрегантной терапии. Антиромбоцитарная терапия назначается в целях вторичной профилактики и не рекомендуется для первич-

ной профилактики пациентам без сердечно-сосудистых заболеваний. Для снижения сердечно-сосудистого риска пациентам с АГ назначают статины. Кроме того, европейские эксперты отмечают особую значимость немедикаментозного лечения пациентов с АГ и здорового образа жизни в снижении факторов риска.

Таким образом, прежде чем назначать лечение пациенту с АГ, необходимо провести обследование на наличие факторов риска,

поражений органов-мишеней. Выбираемые препараты должны обеспечивать не только контроль АД, но и органопротективный эффект. Следует помнить, что фиксированные комбинации повышают приверженность пациентов лечению. Для максимального снижения риска осложнений только современной медикаментозной терапии АГ недостаточно. Необходимо строго соблюдать рекомендации в отношении здорового образа жизни.

### Ведение коморбидного больного с артериальной гипертензией: преимущество фиксированных комбинаций

Как отметил д.м.н., профессор, президент Российского общества терапевтов, академик РАН, академик Международной академии информационных процессов и технологий, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РСФСР Анатолий Иванович МАРТЫНОВ, Россия – страна высокого сердечно-сосудистого риска. Прежде чем назначать лекарственную терапию, необходимо оценить риск сердечно-сосудистых событий.

Последнее время появились данные о роли дисфункции эндотелия в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Исходя из современных представлений, неблагоприятное влияние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний реализуется через нарушение функции сосудистого эндотелия. Поэтому воздействие на это звено патогенеза позволяет добиться хороших результатов у больных АГ.

В современных рекомендациях по антигипертензивной терапии особое место занимают антагонисты кальция, БРА, ингибиторы АПФ – блокаторы РААС.

Сегодня известно о двухкомпонентности РААС. Циркулирующие РААС обеспечивают относительно кратковременный эффект. Тканевые РААС – долгосрочные системы, медленно воздействующие на органы и ткани. Среди краткосрочных эффектов циркулирующих РААС выделяют задержку воды и натрия, вазоконстрикцию, проаритмический и позитивный хронотропный эффекты. К долгосрочным эффектам тканевых РААС относят внутриклубочковую гипертензию, гломерулосклероз, ремоделирование, гипертрофию миокарда и сосудистой стенки.

Показаниями к применению ингибиторов АПФ являются АГ, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка после инфаркта миокарда. Ингибитор АПФ рамиприл используют в целях профилактики инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, а также диабетической и недиабетической нефропатии.

Рамиприл широко применяется в мировой клинической практике. Например, в Европе его получает каждый второй пациент. В Герма-



Профессор, д.м.н.  
А.И. Мартынов

нии продажи рамиприла достигают 58%.

Результатами многочисленных клинических исследований подтверждена роль рамиприла в защите органов-мишеней. Препарат оказывает кардио-, церебро-, нефро- и вазопротективное действие<sup>6,7</sup>.

Среди фиксированных комбинаций ингибиторов АПФ и антагонистов кальция, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин). Его преимущества у пациентов с АГ подтверждены в отечественных и зарубежных исследованиях.

В исследовании RAMSES оценивали эффективность и безопасность комбинации рамиприла и амло-

<sup>6</sup> Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // Lancet. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.

<sup>7</sup> Wright J. T., Bakris G., Greene T. et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 19. P. 2421–2431.



## XIII Национальный конгресс терапевтов

дипина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом. На фоне применения данной комбинации снижалось как САД, так и ДАД. При этом 75% пациентов достигли целевых значений АД.

В открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA участвовали 9169 пациентов с мягкой и умеренной АГ. Больные, не достигшие целевого АД в течение почти десяти лет при ранее назначенном лечении, получали антигипертензивную терапию фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина в разных дозах. Первичной конечной точкой служила оценка эффективности терапии через четыре месяца. Результаты исследования показали, что спустя четыре месяца от начала лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина снижалось не только АД, но также уровни общего холестерина плаз-

мы крови, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови натощак. Кроме того, наблюдались положительная динамика СКФ и снижение концентрации мочевой кислоты<sup>8</sup>.

В польском исследовании с участием 24 240 пациентов с АГ оценивали эффективность, переносимость и удовлетворенность лечением фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. Отмечались хорошая переносимость терапии и низкая частота нежелательных явлений. Исследователи сделали вывод о высокой эффективности и безопасности терапии<sup>9</sup>. Российскими учеными на базе медицинских центров Томска, Тулы, Ростова-на-Дону, Нижнего Новгорода и Москвы проводилась наблюдательная программа ГРАНАТ под руководством профессора С.Ю. Марцевича, президента Национального общества

доказательной фармакотерапии. Ее целью было изучение факторов приверженности антигипертензивной терапии на примере фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома (n = 101) и хронической обструктивной болезни легких (n = 52). Показано, что высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Эгипрес® способствуют повышению комплаенса<sup>10</sup>.

Из сказанного следует, что фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина характеризуется хорошим профилем переносимости и солидной доказательной базой. Комбинация рамиприла и амлодипина (Эгипрес®) не только позволяет эффективно контролировать АД, но и обеспечивает положительное кардио- и нефропротективное действие.



К.м.н.  
М.С. Елишев

**С** заключительным докладом о гиперурикемии как факторе риска сердечно-сосудистых заболеваний выступил старший научный сотрудник, заведующий лабораторией микро-

### Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и новая мишень лекарственной терапии

кристаллических артритов Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой РАН, президент медицинского фонда «Подагра XXI век», к.м.н. Максим Сергеевич ЕЛИШЕЕВ. Он отметил, что распространенность гиперурикемии в мире ежегодно увеличивается. Например, в США гиперурикемией страдают 21,2% мужчин и 21,6% женщин<sup>11</sup>. В десяти регионах России эти показатели составляют 25,3 и 11,3% соответственно.

Как известно, на фоне повышения уровня мочевой кислоты развивается воспаление, в частнос-

ти, в стенках сосудов. Мочевая кислота стимулирует выделение провоспалительных цитокинов. Повышенный уровень мочевой кислоты вызывает окислительный стресс и запускает каскад реакций, приводящих к продукции большого количества интерлейкина 1-бета. Таким образом, повышение уровня мочевой кислоты может играть определенную роль в генезе обменных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

Как показал анализ британской научно-исследовательской базы данных Datalink о 39 111 па-

<sup>8</sup> Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // Hypertonia és Nephrologia. 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.

<sup>9</sup> 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. Vol. 66. № 6. P. 1043–1049.

<sup>10</sup> Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутищенко Н.П. и др. 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. Т. 16. № 1. С. 67–73.

<sup>11</sup> Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008 // Arthritis Rheum. 2011. Vol. 63. № 10. P. 3136–3141.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

кардиология и ангиология

циентах, у больных до первого приступа подагры чаще, чем в популяции, регистрируются сердечно-сосудистые заболевания и заболевания мочеполовой системы, гиперлипидемия, гипотиреоз, анемия, псориаз, хронические легочные заболевания, остеоартрит и депрессия. Риск развития этих заболеваний увеличивается с повышением уровня мочевой кислоты<sup>12</sup>.

Противовоспалительная терапия снижает риск развития атеросклероза. У больных на фоне терапии канакинумабом на 15% уменьшается риск сердечно-сосудистых событий, на 17% – частота госпитализаций с нестабильной стенокардией<sup>13</sup>.

В ряде случаев развивается асимптоматическая гиперурикемия. Бессимптомно протекающая гиперурикемия нередко ассоциируется с субклиническим воспалением и эрозией костей. Образование кристаллов моноурата натрия в суставе на начальном этапе протекает бессимптомно. Впоследствии может развиваться хроническое заболевание, в том числе постоянное воспаление. Не исключено увеличение числа приступов, развитие тофусов и структурное повреждение суставов. Кроме того, мишенями гиперурикемии могут быть различные органы и системы. Так, при поляризационной микроскопии иглоподобные внутриклеточ-

ные кристаллы выявляли в интимах левой передней нисходящей артерии, а также в ткани простаты после оперативного вмешательства<sup>14</sup>.

Уже в конце XIX в. исследователи ассоциировали подагру с АГ, диабетом, ХБП и сердечно-сосудистыми заболеваниями и отмечали, что высокий уровень АД при подагре частично связан с повышенным уровнем мочевой кислоты или других токсических веществ в крови, которые увеличивают тонус почечных артериол.

Дело в том, что мочевая кислота стимулирует пролиферацию, продукцию ангиотензина II и окислительный стресс в гладкомышечных клетках сосудов тканевой РААС. Можно предположить, что мочевая кислота способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний посредством стимуляции РААС сосудов, и эта стимуляция может быть опосредована активацией MAP-киназного сигнального пути.

Уровень АД у пациентов с повышенным содержанием мочевой кислоты выше. При этом даже незначительное увеличение концентрации мочевой кислоты повышает риск развития АГ<sup>15</sup>.

Данные исследований свидетельствуют о роли генетического фактора в развитии АГ. Показано, что изменение продукции мочевой кислоты, связанное с генетическими вариациями гена ксантинок-

сидоредуктазы, может быть предиктором повышения АД и риска развития АГ<sup>16</sup>.

Ученые в течение длительного периода времени изучали влияние уровня мочевой кислоты на риск развития АГ у молодых пациентов. Установлено, что риск АГ повышается у мужчин молодого возраста (24,3 года) при уровне мочевой кислоты > 345 мкмоль/л, у женщин такого же возраста – при уровне 214 мкмоль/л<sup>17</sup>.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью увеличение уровня мочевой кислоты ассоциировано с повышением риска прогрессирования заболевания. Основными причинами повышения уровня мочевой кислоты при хронической сердечной недостаточности являются нарушение пуринового обмена и активация воспалительных цитокинов<sup>18, 19</sup>.

Кроме того, при хронической сердечной недостаточности повышается уровень ксантиноксидазы, что приводит к увеличению концентрации мочевой кислоты и ее преобразованию в прооксидант. Как следствие – развитие ряда патологических состояний, прежде всего выработка большого количества свободных радикалов и повреждение эндотелия<sup>18, 19</sup>.

Таким образом, повышенный уровень мочевой кислоты при хронической сердечной недостаточности служит маркером хро-

<sup>12</sup> Kuo C.F., Grainge M.J., Mallen C. et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 210–207.

<sup>13</sup> Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377. № 12. P. 1119–1131.

<sup>14</sup> Park J.J., Roudier M.P., Soman D. et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study // BMJ Open. 2014. Vol. 4. № 7. P. e005308.

<sup>15</sup> Bombelli M., Facchetti R., Carugo S. et al. Left ventricular hypertrophy increases cardiovascular risk independently of in-office and out-of-office blood pressure values // J. Hypertens. 2009. Vol. 27. № 12. P. 2458–2464.

<sup>16</sup> Scheepers L.E., Wei F.F., Stolarz-Skrzypek K. et al. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study // J. Hypertens. 2016. Vol. 34. № 11. P. 2147–2154.

<sup>17</sup> Gaffo A.L., Jacobs D.R., Sijtsma F. et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort // Ann. Rheum. Dis. 2013. Vol. 72. № 8. P. 1321–1327.

<sup>18</sup> Doehner W., Springer J., Landmesser U. et al. Uric acid in chronic heart failure – current pathophysiological concepts // Eur. J. Heart Fail. 2008. Vol. 10. № 12. P. 1269–1270.

<sup>19</sup> Doehner W., Jankowska E.A., Springer J. et al. Uric acid and xanthine oxidase in heart failure – Emerging data and therapeutic implications // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 213. P. 15–19.



нического воспаления независимо от других факторов риска.

Повышение уровня мочевой кислоты способствует риску развития мерцательной аритмии, ХБП. Гиперурикемия приводит к поражению почек в виде развития острого или хронического заболевания с повреждением почечных канальцев и формированием тубулоинтерстициального фиброза.

В исследованиях показано, что аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, снижает уровень мочевой кислоты и улучшает эндотелиальную функцию<sup>20</sup>.

У пациентов с высоким риском смерти от хронической сердечной недостаточности, получающих аллопуринол, этот риск значительно снижается по сравнению с больными, не принимающими препарат<sup>21</sup>.

При использовании аллопуринола достоверно снижаются уровень АД, сывороточный уровень креатинина и улучшается функция почек.

Терапия аллопуринолом замедляет прогрессирование ХБП, снижает риск сердечно-сосудистых событий на 71% по сравнению со стандартной терапией и риск госпитализаций. На фоне терапии аллопуринолом снижается уровень сывороточного С-реактивного белка<sup>22</sup>.

Эффект аллопуринола дозозависимый, поэтому низкие дозы ( $\leq 300$  мг/сут) не всегда позволяют достичь целевого уровня мочевой кислоты. В большинстве

случаев оправданно применение высоких доз (до 900 мг/сут). В последние годы появились данные о роли уратснижающей терапии в профилактике ИБС. В популяционном исследовании терапия высокими дозами аллопуринола, бензбромарона и их комбинации ассоциировалась со снижением риска развития ИБС<sup>23</sup>.

Антиишемический эффект аллопуринола сопоставим с таковым амлодипина, нитратов, ингибиторов фосфодиэстеразы, ивабрадина, атенолола, ранолазина. Это послужило основанием для рассмотрения препарата в качестве первой линии терапии у пациентов с гиперурикемией. При этом эскалация дозы не приводит к увеличению нежелательных эффектов.

Согласно современным данным, гиперурикемия служит

независимым фактором риска при цереброваскулярной болезни<sup>24, 25</sup>.

В ряде исследований зафиксировано снижение частоты развития инфаркта миокарда после аортокоронарного шунтирования на фоне терапии аллопуринолом. Около 10% пациентов, принимавших аллопуринол, смогли избежать инфаркта миокарда<sup>26</sup>.

Резюмируя сказанное, М.С. Елисеев подчеркнул, что гиперурикемия играет важную роль в развитии ряда метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний. Своевременная коррекция уровня мочевой кислоты позволяет предотвратить развитие осложнений и снизить риск преждевременной смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Заключение

**Э**гипрес® («Эгис», Венгрия), в состав которого входят ингибитор АПФ рамиприл и блокатор медленных кальциевых каналов амлодипин, относится к группе комбинированных антигипертензивных препаратов. Рамиприл считается одним из наиболее изученных представителей группы ингибиторов АПФ. Он обладает не только доказанной эффективностью в достижении контроля уровня АД, предотвращении основных

осложнений АГ, но и органопротективным эффектом. Амлодипин – производное дигидропиридина оказывает антиангинальный и антигипертензивный эффекты. Фиксированная комбинация рамиприла/амлодипина (Эгипрес®) может способствовать снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, достижению целевых значений АД. На фоне применения Эгипреса у пациентов с АГ повышается приверженность терапии. ☺

<sup>20</sup> Farquharson C.A., Butler R., Hill A. et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure // Circulation. 2002. Vol. 106. № 2. P. 221–226.

<sup>21</sup> Wei L., Fahey T., Struthers A.D., MacDonald T.M. Association between allopurinol and mortality in heart failure patients: a long-term follow-up study // Int. J. Clin. Pract. 2009. Vol. 63. № 9. P. 1327–1333.

<sup>22</sup> Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. № 8. P. 1388–1393.

<sup>23</sup> Lin H.C., Daimon M., Wang C.H. et al. Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: A population-based study // Int. J. Cardiol. 2017. Vol. 233. P. 85–90.

<sup>24</sup> Yang X.L., Kim Y., Kim T.J. et al. Association of serum uric acid and cardioembolic stroke in patients with acute ischemic stroke // J. Neurol. Sci. 2016. Vol. 370. P. 57–62.

<sup>25</sup> Chao T.F., Liu C.J., Chen S.J. et al. Hyperuricemia and the risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation – could it refine clinical risk stratification in AF? // Int. J. Cardiol. 2014. Vol. 170. № 3. P. 344–349.

<sup>26</sup> Singh T.P., Skalina T., Nour D. et al. A meta-analysis of the efficacy of allopurinol in reducing the incidence of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting // BMC Cardiovasc. Disord. 2018. Vol. 18. № 1. P. 143.

# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная  
уверенность



#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. **Лекарственная форма:** Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10) 30 капсул в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Алоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: С09ВВ04

Организация, принимающая претензии потребителей: 000 «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



РЕКЛАМА 03/2018

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Фото съемка проведена  
в конюшне братьев Лазар  
Lazarsparb  
Адрес: 115190, Москва, ул. Лазаревская, 10  
t.lazarsparb@yandex.ru