



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом: преимущества фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина

О.Д. Остроумова<sup>1, 2</sup>, А.А. Зыкова<sup>1</sup>, В.А. Дудаев<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье проанализированы вопросы, касающиеся целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом, и выбора у таких пациентов антигипертензивных препаратов, в том числе рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Представлены результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Подчеркиваются преимущества рамиприла и его фиксированной комбинации с амлодипином для лечения указанной категории больных. Рассмотрен клинический случай успешного применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина у пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл, антагонисты кальция, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов

Как известно, до 75% осложнений сахарного диабета (СД) со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с артериальной гипертензией (АГ) [1]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в два – четыре раза, инсульта – в два-три раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [2]. Поэтому больные СД нуждаются в эффективном лечении АГ – снижении АД до целевого уровня и защите органов-мишеней.

Снижение АД у пациентов с СД сопровождается существенным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Подтверждение тому – результаты ряда исследований [3–7] с участием больных СД, двух исследований, полностью посвященных таким больным [8, 9], и метаанализа [10]. В двух исследованиях [5, 9] положительный эффект отмечался при снижении диастолического АД (ДАД) до 80–85 мм рт. ст. В то же время ни в одной работе систолическое АД (САД) не снижалось менее 130 мм рт. ст. Единственное исследование, в котором пациен-

там с СД из группы интенсивной терапии удалось достичь значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., – исследование ABCD у «нормотензивных» больных. Это очень маленькое исследование, в котором не было получено стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (они были лишь вторичной конечной точкой) [11].

В более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была недостаточной) не удалось достичь значительного уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных СД при снижении САД до среднего уровня 119 мм рт. ст. в группе интенсивного снижения АД по сравнению с таковой при среднем уровне САД 133 мм рт. ст. в контрольной группе [12].

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 г. предусматривают для больных СД целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13].

В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных СД со средним САД  $\geq$  160 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. При этом медикаментозная антигипертензивная терапия также настоятельно реко-



мендована большим СД с уровнем САД  $\geq 140$  мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13].

Сравнение показателя снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях свидетельствует о том, что при одинаковой разнице САД польза от более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, если эта разница находится у нижней границы диапазона 139–130 мм рт. ст. [14]. На основании имеющихся данных можно предположить отсутствие дальнейшего увеличения пользы при снижении АД менее 130 мм рт. ст. [15–17].

Антигипертензивные препараты у больных с СД следует выбирать с учетом эффективности и переносимости. Чтобы индивидуализировать терапию, при выборе лекарственного средства для конкретного пациента необходимо принимать во внимание и сопутствующие заболевания [13]. Поскольку у пациентов с СД и АГ высокий или очень высокий риск развития осложнений [13], достичь целевых значений АД при СД труднее [18]. У таких больных целесообразно применение комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе в качестве стартовой [13].

Предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. Однако, как показали данные исследований ALTITUDE и ONTARGET, следует избегать назначения двух блокаторов РАС одновременно (включая ингибитор ренина алискирен) больным из группы высокого риска, поскольку это ухудшает исходы [19, 20]. Можно использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в комбинации с блокаторами РАС [13]. Доказана и польза антагонистов кальция, прежде всего в комбинации с блокатором

РАС [13]. Несмотря на то что некоторые бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются важной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно когда у больного СД имеется также ИБС и/или сердечная недостаточность [13].

Следовательно, пациенты с СД и АГ нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии иАПФ или БРА в сочетании с антагонистом кальция либо с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком. Согласно результатам исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), приоритетной в данной клинической ситуации считается комбинация иАПФ с амлодипином [21]. В названном исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (СД имел место у 60% больных) провели прямое сравнение эффективности двух фиксированных комбинаций «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» и «иАПФ/тиазидный диуретик гидрохлоротиазид». В группе пациентов, принимавших фиксированную комбинацию «иАПФ/амлодипин», частота первичной точки (комбинация сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была на 19,6% ниже, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлоротиазидом (относительный риск (ОР) 0,80, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ) [22].

Таким образом, результаты исследования ACCOMPLISH продемонстрировали, что использование комбинации «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» может замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе при наличии СД, в большей степени, чем комбинация «блокатор РАС/гидрохлоротиазид».

### Исследование HOPE

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появил-

ся препарат Эгипрес® (фармацевтический завод «Эгис», Венгрия), представляющий собой фиксированную комбинацию амлодипина и иАПФ рамиприла. Это первая фиксированная комбинация подобного рода в нашей стране. Какими преимуществами обладает рамиприл в лечении больных СД? Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД обширна. Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3577 больных СД в возрасте  $\geq 55$  лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями или по крайней мере одним фактором риска [23]. Средний возраст участников исследования составил 65,4 года. Среди них было 37% женщин, у 56% из которых имела место АГ [4]. Исходные характеристики пациентов групп рамиприла и плацебо были сходными: отсутствовали протеинурия, сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка, терапия иАПФ не проводилась. В соответствии с дизайном исследования, больным назначали рамиприл 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

Установлено, что частота комбинированной первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение ОР на 25%, 95% ДИ 12–36;  $p = 0,0004$ ) [4]. Частота отдельных компонентов первичной конечной точки и других вторичных конечных точек при лечении рамиприлом также достоверно снизилась (см. таблицу) [4]. Через год лечение рамиприлом способствовало снижению риска первичной конечной точки на 16% (от -14 до 39;  $p = 0,26$ ), а через два года – на 26% (6–41;  $p = 0,011$ ). В последующие годы эффект сохранялся [4].

Благоприятный эффект рамиприла не зависел от наличия сер-



дечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ( $p = 0,91$ ), АГ ( $p = 0,93$ ), типа СД ( $p = 0,32$ ) или проведения сахароснижающей терапии ( $p = 0,51$ ) [4]. Эффект рамиприла в отношении частоты первичной конечной точки сохранялся после внесения поправки на изменения АД (снижение ОР на 25%, 95% ДИ 12–36;  $p = 0,0004$ ).

Результаты исследования NOPE свидетельствуют о том, что рамиприл значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (на 25–30%) у пациентов с СД среднего и пожилого возраста. Эффективность препарата не зависит от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, АГ или микроальбуминурии, терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД.

### Исследование RAMONA

Фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином (Эгипрес®) представлена четырьмя вариантами в зависимости от дозы: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг,

рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг. В ходе специального исследования RAMONA [24] оценивали эффективность и безопасность различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченных 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 стала оценка эффективности препарата Эгипрес® в течение четырех месяцев лечения пациентов с СД и АГ, у которых не было достигнуто целевого уровня АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии [24]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность лечению. Обозначенные конечные точки оценивались в рамках анализа данных

в подгруппе пациентов с СД в исследовании RAMONA [24].

Критерии отбора: данные о пациентах с СД (старше 18 лет), участвовавших в исследовании RAMONA, с мягкой или умеренной АГ были проанализированы по результатам фазы IV открытого проспективного клинического наблюдательного исследования среди пациентов, у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии по результатам офисного измерения АД. В соответствии с новыми рекомендациями Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2013 г., целевым уровнем АД при СД признан показатель  $< 140/85$  мм рт. ст. [13].

Критерии исключения: пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, известная повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов

Таблица. Клинические исходы в группах рамиприла и плацебо

Показатель	Рамиприл (n = 1808)	Плацебо (n = 1769)	Снижение относительного риска (95%-ный ДИ)	p
<i>Первичная конечная точка</i>				
Комбинированная	277 (15,3%)	351 (19,8%)	25% (12–36)	0,0004
Инфаркт миокарда	185 (10,2%)	229 (12,9%)	22% (6–36)	0,01
Инсульт	76 (4,2%)	108 (6,1%)	33% (10–50)	0,0074
Сердечно-сосудистая смерть	112 (6,2%)	172 (9,7%)	37% (21–51)	0,0001
<i>Вторичная конечная точка</i>				
Общая смертность	196 (10,8%)	248 (14,0%)	24% (8–37)	0,004
Нестабильная стенокардия*	213 (11,8%)	207 (11,7%)	0 (-21–17)	0,99
Сердечная недостаточность*	81 (4,5%)	79 (4,5%)	1% (-34–28)	0,93
Реваскуляризация	254 (14,0%)	291 (16,4%)	17% (2–30)	0,031
Явная нефропатия**	117 (6,5%)	149 (8,4%)	24% (3–40)	0,027
<i>Другой исход</i>				
Любая сердечная недостаточность	198 (11,0%)	236 (13,3%)	20% (4–34)	0,019
Транзиторная ишемическая атака	80 (4,4%)	104 (5,9%)	26% (1–45)	0,04
Прогрессирующая стенокардия	363 (20,1%)	397 (22,4%)	13% (0–24)	0,057
Лазерная терапия ретинопатии	170 (9,4%)	186 (10,5%)	22% (-9–28)	0,24
Диализ	10 (0,5%)	8 (0,5%)	-20% (-205–53)	0,70
Явная нефропатия**, лазерная терапия ретинопатии или диализ	273 (15,1%)	312 (17,6%)	16% (1–29)	0,036

\* Требовавшие госпитализации.

\*\* Явная нефропатия (диагностирована на основании анализа суточной мочи или коэффициента «альбумин/креатинин»  $\geq 36$  мг/ммоль, если анализ суточной мочи не проводился).



и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак с небольшой продолжительностью жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые исследователями как значительные, особенно гиперкалиемия, а также другие противопоказания к применению препаратов рамиприл и амлодипин.

Измерение АД с помощью сертифицированных мониторов проводили 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, креатинфосфокиназы (КФК) и анализ средней порции мочи).

Во время лечения препаратом Эгипрес® врач-исследователь определял дозы фиксированной комбинации (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) рамиприла/амлодипина для каждого пациента на основании результатов измерения АД, проводимого трижды на трех визитах (первый день, первый месяц, четвертый месяц) в течение четырех месяцев наблюдения [24].

В общей сложности 9169 пациентов были отобраны 923 врачами для участия в исследовании RAMONA. 6423 пациента выполнили протокол исследования [24]. В этой группе 1276 пациентов страдали СД. Возраст больных СД составил  $64,2 \pm 10,1$  года (среднее значение  $\pm$  SD). Среди них было 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Индекс массы тела (ИМТ) –  $30,1 \pm 5,12$  кг/м<sup>2</sup>, исходное значение АД –  $157,5/91,3 \pm 9,55/7,58$  мм рт. ст., длительность АГ –  $12,7 \pm 8,35$  года. У 514 (40,3%) пациентов зафиксирована 1-я степень АГ, а у 762 (59,7%) – 2-я степень. Все пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ в исследовании RAMONA считалась дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных СД и АГ стра-

дали ожирением, у 48,7% отмечалось поражение органов-мишеней, в том числе часто (32,5% случаев) встречалась гипертрофия левого желудочка [24].

На фоне применения Эгипреса к концу периода наблюдения (четыре месяца) целевой уровень АД был достигнут у 69,8% больных СД и АГ – первичная конечная точка [24]. Следует отметить, что только 37,5% больных требовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации «рамиприл/амлодипин» на третьем визите. Следовательно, желаемый целевой уровень АД мог быть достигнут позже за счет дальнейшего титрования дозы. Уровень АД у пациентов с СД снизился с  $157,5/91,3 \pm 9,55/7,58$  мм рт. ст. (первый визит) до  $130,9/79,6 \pm 7,35/5,81$  мм рт. ст. к четвертому месяцу (третий визит) – 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 частоты пульса. Она снизилась с  $78,0 \pm 8,47$ /мин (первый визит) до  $72,9 \pm 6,02$ /мин (третий визит) – на  $5,1 \pm 7,51$ /мин ( $p < 0,0001$ ) [24]. Безопасность и метаболическое действие препарата Эгипрес® оценивали в подгруппе больных СД в качестве вторичной конечной точки исследования RAMONA [24]. Уровень общего холестерина (ХС) снизился с  $5,5 \pm 1,13$  ммоль/л до  $5,2 \pm 0,95$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – с  $3,2 \pm 0,93$  ммоль/л до  $3,0 \pm 0,77$  ммоль/л, триглицеридов – с  $2,2 \pm 1,14$  ммоль/л до  $2,0 \pm 1,97$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 4,1% ( $p = 0,0012$ ) к концу четвертого месяца. Уровень глюкозы в крови натощак снизился с  $7,2 \pm 1,88$  ммоль/л до  $6,7 \pm 1,38$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). То есть уровень HbA1c снизился на 4,6% (абсолютное значение – на 0,3 единицы) ( $p < 0,0001$ ). Других значимых изменений в результатах лабораторных анализов не выявлено.

Пациенты с СД хорошо перенесли лечение различными фик-

сированными дозами комбинации рамиприла/амлодипина. Нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не зафиксировано [24].

Авторы исследования сделали вывод, что терапия различными дозами Эгипреса эффективна у пациентов с СД: в 70% случаев был достигнут целевой уровень АД за четыре месяца лечения. Поскольку на момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг + амлодипин 10 мг), процент достижения целевого АД может быть и выше.

Результаты исследования подтвердили эффективное гипотензивное действие антигипертензивной терапии различными дозами Эгипреса у пациентов с СД, относящихся к категории больных высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия хорошо переносилась и положительно влияла на углеводный и липидный обмен [24].

### Клинический случай

Под нашим наблюдением находился пациент Л. 57 лет с АГ и СД, который в качестве антигипертензивной терапии получал фиксированную комбинацию Эгипрес®.

*Жалобы* на утомляемость, головную боль во второй половине дня (после 16.00), снижение памяти и работоспособности.

*Анамнез настоящего заболевания.* В течение пяти лет – сахарный диабет, принимал метформин 2000 мг/сут, наблюдался у эндокринолога, но посещал его нерегулярно. Впервые повышение АД отмечалось около семи лет назад. Жалобы те же, но менее выраженные. Первые два года пациент не лечился, не обследовался. Когда был диагностирован СД, эндокринолог настоятельно рекомендовал консультацию кардиолога или терапевта. Терапевт назначил пациенту периндоприл (дозу не помнил) в качестве монотерапии для коррекции повышенного АД. Пациент принимал препарат около года, АД не контролировал, к врачу не обращался, затем самостоятельно отменил препарат. Около года не при-



мал антигипертензивных препаратов вообще (к терапевту и кардиологу не обращался). Впоследствии по настоятельной рекомендации эндокринолога пациент обратился к терапевту повторно, и тот назначил ему фиксированную комбинацию лозартана с гидрохлоротиазидом (50/12,5 мг), которую пациент принимает по настоящее время. АД не контролировал, к терапевту больше не обращался.

Семейный анамнез не отягощен. Диету, рекомендованную эндокринологом, соблюдает не полностью, часто употребляет алкоголь (в конце недели – в пятницу и субботу, праздничные дни, во время отпуска; в день употребляет либо 1 л пива, либо около 150–200 мл крепких спиртных напитков). Никогда не курил. ИМТ – 34,8 г/м<sup>2</sup>, окружность талии – 109 см. Среднее значение АД (три измерения на визите): на левой руке – 164/98 мм рт. ст., на правой – 162/96 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд/мин. В остальном без особенностей.

*Данные дополнительных методов обследования:*

- ✓ общий анализ крови и мочи – без патологии;
- ✓ биохимический анализ крови: креатинин – 96 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула), уровень общего ХС – 8,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л, триглицеридов – 2,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,89 ммоль/л, мочевой кислоты – 426 мкмоль/л, калия – 4,8 ммоль/л, капиллярная глюкоза (натощак) – 5,9 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,3;
- ✓ электрокардиограмма (ЭКГ) – без патологии;
- ✓ эхокардиография (эхоКГ) – аорта уплотнена, не расширена, 3,4 см. Полости сердца не расширены, фракция выброса – 64%, гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) – 264 г/м<sup>2</sup>, толщина межжелудочковой перегородки – 1,3, толщина задней стенки – 1,2 см). Клапанный аппарат

интактен. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу;

- ✓ консультация окулиста – ангиопатия сосудов сетчатки;
- ✓ ультразвуковое исследование сонных, бедренных артерий, брюшной аорты – мелкие атеросклеротические бляшки (в обеих сонных артериях сужение просвета до 20–30%);
- ✓ суточный анализ мочи на микроальбуминурию – 66 мг/сут;
- ✓ суточное мониторирование АД: среднее дневное АД – 174/94 мм рт. ст. (норма менее 135/85 мм рт. ст.), среднее ночное АД – 142/82 мм рт. ст. (норма менее 120/70 мм рт. ст.), степень ночного снижения АД – 6% (норма 10–20%). Повышена вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы (вариабельность САД днем – 18 мм рт. ст., ночью – 16 мм рт. ст., вариабельность ДАД днем – 16 мм рт. ст., ночью – 15 мм рт. ст.).

У пациента имеют место АГ 2-й степени, поражение органов-мишеней – сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), почек (микроальбуминурия), сосудов (бессимптомный атеросклероз), ожирение 1-й степени, дислипидемия, гиперурикемия, СД. С учетом этих данных риск развития осложнений очень высокий. Кроме того, характерны изменения суточного профиля АД – недостаточное снижение АД в ночное время, повышенная вариабельность АД в течение суток. Из-за высокого риска осложнений пациенту показана комбинированная антигипертензивная терапия. Сочетание АГ и СД, наличие микроальбуминурии, гипертрофии миокарда левого желудочка, бессимптомного атеросклероза требуют назначения иАПФ [13]. С учетом доказательной базы [4] нами был выбран рамиприл. В качестве второго препарата предпочтительно назначение дигидропиридинового антагониста кальция (гипертрофия миокарда левого желудочка, бессимптомный атеросклероз) [13]. Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и иАПФ уменьшает

также повышенную вариабельность АД [25].

На основании рекомендаций по лечению АГ [13], в которых акцент сделан на фиксированных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также результатов исследования RAMONA [24] мы назначили пациенту Л. Эгипрес® (10/10 мг один раз в сутки утром). Рекомендовано самостоятельное измерение АД, а также дообследование (измерение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), КФК), чтобы подтвердить отсутствие противопоказаний к назначению статина. Даны все необходимые рекомендации.

*Визит через три недели.* Самочувствие улучшилось: головные боли не беспокоили, работоспособность повысилась. Побочных эффектов нет. АД на приеме – 135/80 мм рт. ст. (достигнуто целевое АД, рекомендованное для больных с сочетанием АГ и СД). ЧСС – 82 уд/мин. По данным биохимического исследования, АЛТ, АСТ, КФК в пределах нормы. Рекомендовано продолжать прием Эгипреса в прежней дозе, провести суточное мониторирование АД. Назначен розувастатин (Розулип) в дозе 10 мг/сут, через один-полтора месяца повторное измерение АЛТ, АСТ, КФК и всех показателей липидного обмена. Таким образом, уже через три недели лечения Эгипресом был достигнут целевой уровень АД (по данным рутинного измерения). *Данные суточного мониторирования АД (пять недель приема Эгипреса в дозе 10/10 мг):* среднее дневное АД – 132/79 мм рт. ст. (норма менее 135/85 мм рт. ст.), среднее ночное АД – 118/67 мм рт. ст. (норма менее 120/70 мм рт. ст.), степень ночного снижения АД – 11% для САД и 15% для ДАД (норма 10–20%). Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы (вариабельность САД днем – 10 мм рт. ст., ночью – 8 мм рт. ст., вариабельность ДАД днем – 8 мм рт. ст., ночью – 6 мм рт. ст.).

Отмечалась существенная положительная динамика: достигнут целевой уровень АД по данным



суточного мониторирования, нормализовались суточный профиль АД и вариабельность АД.

*Визит через три месяца.* Жалоб нет, побочные эффекты отсутствовали. Пациент более четко соблюдал диетические рекомендации, хотя допускал нарушения, существенно снизил дозу употребляемого алкоголя. Значительно увеличил физические нагрузки – регулярно (два раза в неделю) посещал спортивный зал, занимался с тренером. АД – 130/78 мм рт. ст. ЧСС – 80 уд/мин. В повторном суточном анализе мочи микроальбуминурия уменьшилась до 36 мг/сут. В липидном спектре (в данный момент пациент принимает розувастатин в дозе 20 мг) ЛПНП – 1,7 ммоль/л (достигнут рекомендуемый при СД 2-го типа целевой уровень менее 1,8 ммоль/л). Уровень транс-аминаз и КФК в пределах нормы.

У пациента сохранился достигнутый целевой уровень АД, уменьшилась микроальбуминурия. На фоне приема статина достигнут целевой уровень АД. Рекомендовано продолжать прием препаратов в прежних дозах.

*Визит через год.* Жалоб нет. Пациент продолжает занятия в тренажерном зале, стал лучше соблюдать диету. За год похудел на 9 кг, окружность талии уменьшилась на 4 см. АД стабильно на уров-

не 130–135/80 мм рт. ст. ЧСС – 78 уд/мин. Побочных эффектов на принимаемые препараты нет. В очередном суточном анализе мочи – нормаальбуминурия (28 ммоль/л). Проведена повторная эхоКГ – иММЛЖ снизился до 187 г/м<sup>2</sup>, в остальном без динамики. Следовательно, за первый год лечения Эгипресом наблюдалась положительная динамика со стороны органов-мишеней: микроальбуминурия исчезла, гипертрофия миокарда левого желудочка уменьшилась.

Данный клинический пример иллюстрирует высокую эффективность Эгипреса, стабильность достигнутого антигипертензивного эффекта, органопротективные свойства данной фиксированной комбинации, ее хорошую переносимость.

### Заключение

При сочетании АГ и СД резко повышается риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при наличии микроальбуминурии/протеинурии. Основной профилактической задачей в отношении уменьшения риска осложнений при СД является снижение АД до целевого уровня менее 140/85 мм рт. ст. Большим СД и АГ уже на старте лечения показана комбинирован-

ная антигипертензивная терапия (фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов). Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РАС, в том числе иАПФ. Внутри группы предпочтение следует отдавать препаратам с доказанной эффективностью в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприлу. В качестве второго препарата можно использовать антагонисты кальция или тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Согласно данным ряда исследований, антагонисты кальция, например амлодипин, имеют преимущества перед диуретиками.

Среди имеющихся в России фиксированных комбинаций «иАПФ/антагонист кальция» особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин), который в реальной клинической практике у больных с АГ и СД продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на липидный и углеводный обмен.

Широкое применение Эгипреса позволит улучшить контроль АД и снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с АГ и СД. ☺

### Литература

1. Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M. et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. № 7. P. 689–697.
2. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 415–433.
3. Zhang Y., Zhang X., Liu L. et al. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial // *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. № 12. P. 1500–1508.
4. 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.
5. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. 1998. Vol. 351. № 9118. P. 1755–1762.
6. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // *JAMA*. 1996. Vol. 276. № 23. P. 1886–1892.
7. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340. № 9. P. 677–684.
8. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9590. P. 829–840.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS



38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
10. *Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al.* Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients // *J. Hypertens*. 2011. Vol. 29. № 7. P. 1253–1269.
11. *Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P.* Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int*. 2002. Vol. 61. № 3. P. 1086–1097.
12. *PROGRESS Collaborative Group.* Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9287. P. 1033–1041.
13. *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) // *J. Hypertens*. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
14. *Zanchetti A.* Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve // *Eur. Heart J*. 2010. Vol. 31. № 23. P. 2837–2840.
15. *Redon J., Mancia G., Sleight P. et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012. Vol. 59. № 1. P. 74–83.
16. *Cederholm J., Gudbjörnsdóttir S., Eliasson B. et al.* Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II) // *J. Hypertens*. 2012. Vol. 30. № 10. P. 209–2030.
17. *Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M. et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease // *JAMA*. 2010. Vol. 304. № 1. P. 61–68.
18. *Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al.* Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) // *Circulation*. 2011. Vol. 124. № 16. P. 1727–1736.
19. *Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al.* Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med*. 2012. Vol. 367. № 23. P. 2204–2213.
20. *ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
21. *Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al.* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9721. P. 1173–1181.
22. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol. 359. № 23. P. 2417–2428.
23. 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.
24. *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.
25. *Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al.* Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. № 5. P. 469–480.

### Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: Advantages of a Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, A.A. Zykova<sup>1</sup>, V.A. Dudayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

*In the article the questions about target levels of blood pressure in patients with diabetes, the choice of antihypertensive drugs in this clinical situation, including rational combinations of antihypertensive agents, are examined. Discusses the results of studies showing the benefits of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor with a calcium antagonist for the treatment of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Underlining the benefits of ramipril and its fixed combination with amlodipine for the treatment of these patients. Presented clinical case of successful application of the fixed combination of ramipril/amlodipine for the treatment of the patient with hypertension and diabetes mellitus.*

**Key words:** diabetes mellitus, arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, ramipril, calcium antagonists, amlodipine, fixed combination of antihypertensive drugs