



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

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

# Современный взгляд на лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом: приоритет комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция

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

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

*В статье приведены данные о распространенности и риске развития осложнений у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией. На основании современных рекомендаций по лечению артериальной гипертензии рассмотрены такие вопросы, как целевые уровни артериального давления у пациентов с сахарным диабетом, в том числе при наличии диабетической нефропатии, начало медикаментозной антигипертензивной терапии, выбор антигипертензивных препаратов. Показаны преимущества комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция в лечении данной категории больных. Приведены данные крупного исследования RAMONA, продемонстрировавшего высокую эффективность и безопасность, а также положительные метаболические эффекты фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина

По данным государственного регистра, в России насчитывается 3 млн 779 тыс. больных сахарным диабетом (СД), из них 325 тыс. имеют СД 1 типа и 3 млн 454 тыс. – СД 2 типа [1]. Однако исследования показывают,

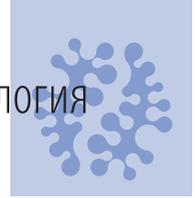
что фактическая распространенность заболевания в 3,1 раза больше в возрастной группе 30–39 лет, в 4,1 раза – среди 40–49-летних, в 2,2 раза – среди 50–59-летних и в 2,5 раза – в возрастной группе 60–69 лет [1]. По прогнозам

Международной федерации диабета, к 2030 г. количество больных СД составит 500 млн [1].

В индустриально развитых странах СД находится на четвертом месте в рейтинге наиболее частых причин смерти. Каждый год от осложнений данного заболевания, прежде всего сердечно-сосудистых, умирает 3 млн 800 тыс. человек [1]. У больных СД смертность от болезней сердца и инсульта выше в два-три раза по сравнению с пациентами без СД, а также выше риск развития хронической почечной недостаточности и ретинопатии [1].

По данным ряда исследователей, до 75% осложнений диабета со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с артериальной гипертензией (АГ) [2], которая у пациентов с СД наблюдается в два раза чаще, нежели в других группах пациентов [3]. АГ также способствует развитию диабетической ретинопатии, основной причины слепоты в США [3].

При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в два – четы-



ре раза, инсульта – в два-три раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [4]. Следовательно, АГ у больных СД должна быть как можно раньше диагностирована и как можно раньше начато лечение.

### Целевые уровни артериального давления у больных СД

Снижение артериального давления (АД) сопровождается заметным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Это было установлено в ряде исследований, в которые входили в том числе больные СД [5–9], в двух исследованиях с участием только данной категории больных [10, 11] и в недавно опубликованном метаанализе [12]. В двух исследованиях [7, 11] положительный эффект отмечался при снижении диастолического АД (ДАД) до 80–85 мм рт. ст., в то время как систолическое АД (САД) никогда не снижалось менее 130 мм рт. ст. Единственное исследование, в котором у пациентов с СД в группе интенсивной терапии были достигнуты значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., – это исследование ABCD (нормотензивные больные). В ходе данного исследования стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (вторичные конечные точки) получено не было [13].

В более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была недостаточной) не удалось выявить значительного уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных СД при снижении САД в среднем до 119 мм рт. ст. (по сравнению с таковой при снижении САД в среднем до 133 мм рт. ст.) [14].

Именно поэтому в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013) говорится, что для больных СД целевое значение САД должно составлять менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A), ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15].

### Начало проведения медикаментозной антигипертензивной терапии

В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных СД со средним уровнем САД > 160 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. При этом данная терапия настоятельно рекомендуется при уровне САД > 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Сравнение снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях показывает, что при одинаковой разнице САД польза от более интенсивного его снижения постепенно уменьшается, если САД находится на нижней границе диапазона 139–130 мм рт. ст. [16]. Некоторые авторы предполагают отсутствие пользы от снижения САД менее 130 мм рт. ст. [17–19].

При СД нередко отмечается маскированная АГ [20]. Именно поэтому больным с кажущейся нормотонией необходимо проведение суточного амбулаторного мониторинга АД. Если у пациента АГ не установлена, вопрос о назначении терапии остается спорным. Дело в том, что в общей популяции доказательств преимуществ начала антигипертензивной фармакотерапии при уровнях САД < 140 мм рт. ст. (высокое нормальное АД: 130–139/85–89 мм рт. ст.) не существует [15]. Это связано с тем, что отсутствуют исследования, в которых бы эти вопросы тщательно изучались. Неясно также, нужно ли начинать лечение раньше и выбирать более низкие целевые значения АД при наличии диабетических микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии, нейропатии). Установлено, что антигипертензивная терапия может отсрочить развитие или уменьшить выраженность микроальбуминурии, однако исследования у больных СД с нормальным АД не смогли убедительно продемонстрировать, что снижение протеинурии сопровождается

снижением твердых сердечно-сосудистых конечных точек [10, 13, 21].

### Выбор антигипертензивного препарата

Выбор антигипертензивного препарата у больных СД обусловлен его эффективностью, переносимостью, а также зависит от наличия у пациента сопутствующих заболеваний, что, безусловно, позволяет индивидуализовать терапию [15]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [15], достичь целевых значений АД у них гораздо труднее [22]. Именно поэтому таким больным необходима и целесообразна комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе в качестве стартовой [15].

Предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Однако больным из группы высокого риска не следует назначать одновременно два блокатора РААС (включая ингибитор ренина алискирен), так как, по данным исследований ALTITUDE и ONTARGET, это ухудшает показатели исходов [23, 24]. Можно использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в комбинации с блокаторами РААС [15]. Доказана также эффективность антагонистов кальция, особенно в комбинации с блокатором РААС [15]. Несмотря на то что некоторые бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они необходимы для контроля АД, особенно у больных СД с ИБС и/или сердечной недостаточностью [15].

Следовательно, пациентам с СД и АГ показана антигипертензивная терапия иАПФ или БРА в сочетании либо с антагонистом кальция, либо с тиазид-

эндокринология



ным или тиазидоподобным диуретиком.

### Артериальное давление и диабетическая нефропатия

Прямая связь между АД и прогрессированием хронической болезни почек (ХБП) вплоть до развития терминальной стадии болезни почек (ТСБП) установлена в обсервационных исследованиях [25]. Кроме того, в общей популяции мужчин-японцев высокое нормальное АД ассоциировалось с более высокой распространенностью ХБП [26]. Однако эти данные не подтверждаются результатами трех исследований, в которых больных ХБП рандомизировали на более низкие (< 125–130 мм рт. ст.) или более высокие (< 140 мм рт. ст.) целевые значения АД [27–29]: разницы между группами по частоте развития почечной недостаточности или количеству смертельных случаев не было. Последующее динамическое наблюдение, проведенное в одном из этих исследований, показало, что в группе, изначально рандомизированной на достижение более низкого АД, уменьшилось количество случаев развития ТСБП и смертей у больных с протеинурией [30–32]. Значит, у больных с диабетическим поражением почек следует снижать САД < 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций и уровень доказанности IIa B). При явной протеинурии можно стремиться к значениям < 130 мм рт. ст., в данном случае необходим регулярный контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (класс рекомендаций и уровень доказанности IIb V).

Недавно опубликованный мета-анализ продемонстрировал, что у больных ТСБП, находившихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий, сердечно-сосудистой и общей смертности [33]. Однако информации по абсолютным значениям достигнутого АД не было представлено и снижение смертности отмечалось только

у больных с сердечной недостаточностью. Следовательно, дать рекомендации по целевому значению АД у таких больных пока невозможно.

Общепризнанной целью терапии данных больных является уменьшение протеинурии (как микроальбуминурии, так и явной протеинурии), поскольку доказано, что изменение экскреции белка с мочой является предиктором неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых событий [34–36].

В нескольких исследованиях было показано, что при диабетической нефропатии блокаторы РААС (иАПФ или БРА) эффективнее уменьшают альбуминурию, чем плацебо или другие антигипертензивные препараты [37, 38], а также предотвращают развитие микроальбуминурии [21, 39]. Правда, ни одно из этих исследований не обладало достаточной статистической мощностью для оценки влияния на сердечно-сосудистые конечные точки.

Для достижения целевого уровня АД при диабетической нефропатии обычно требуется комбинированная антигипертензивная терапия: блокаторы РААС (иАПФ или БРА) следует сочетать с другими антигипертензивными средствами (класс рекомендаций и уровень доказанности I A) [15]. Результаты исследования ACCOMPLISH показали, что комбинация иАПФ с антагонистом кальция (амлодипином) более эффективно предотвращает повышение уровня креатинина в сыворотке крови и развитие ТСБП (хотя не столь заметно снижает протеинурию), чем комбинация того же иАПФ с тиазидным диуретиком (гидрохлортиазидом) [40]. Как было отмечено ранее, не рекомендуется комбинация двух блокаторов РААС, несмотря на то что она потенциально сильнее снижает протеинурию (класс рекомендаций и уровень доказанности III A) [23, 24]. При ХБП не показаны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (особенно в комбинации с блокаторами РААС) из-за риска резкого

ухудшения функции почек и гиперкалиемии (класс рекомендаций и уровень доказанности III C) [15, 41]. Если креатинин в сыворотке достигает 1,5 мг/дл или расчетная СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тиазидные диуретики заменяют петлевыми [15].

Таким образом, комбинированная терапия блокаторами РААС с антагонистом кальция и/или диуретиком показана для лечения больных с СД и АГ с наличием или отсутствием диабетической нефропатии.

Результаты исследования ACCOMPLISH доказали, что приоритетной является комбинация иАПФ с амлодипином [40]. Работа предполагала сравнить нефропротективные эффекты комбинаций «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» и «иАПФ/тиазидный диуретик гидрохлортиазид». Всего в исследовании приняло участие 11 506 больных АГ высокого риска (СД диагностирован в 60% случаев). В группе, получавшей иАПФ и амлодипин, частота первичной точки (сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была ниже на 19,6% по сравнению с группой, получавшей иАПФ и гидрохлортиазид (относительный риск (ОР) 0,80 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,72–0,90,  $p < 0,001$ ) [42].

Важно отметить, что статистическая сила исследования была снижена из-за досрочного его прекращения в связи с достижением достоверных различий по первичной конечной точке. Кроме того, оценка функции почек основывалась преимущественно на динамике уровня креатинина в сыворотке, а не на динамике показателя СКФ. Прогрессирование ХБП (первичная конечная точка) было определено как повышение сывороточного креатинина в два раза и развитие терминальной почечной недостаточности (расчетная СКФ по MDRD < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или потребность в диализе, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Исходная СКФ участников была сопоставима:



в группе иАПФ/амлодипина –  $79 \pm 21,2$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ , в группе иАПФ/гидрохлортиазида –  $79,0 \pm 21,5$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ . Снижение АД и процент достижения целевого АД были приблизительно одинаковыми [40, 42].

Снижение СКФ за 2,9 года наблюдения было достоверно меньше в группе иАПФ/амлодипина ( $-0,88 \pm 15,6$  против  $-4,22 \pm 16,3$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ,  $p = 0,01$ ). У пациентов с исходной ХБП различия в снижении СКФ носили такой же характер и составили  $1,6 \pm 12,7$  и  $-2,3 \pm 10,6$  мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$  соответственно ( $p = 0,001$ ). Риск развития ХБП был на 48% ниже в группе иАПФ/амлодипина, нежели в группе иАПФ/гидрохлортиазида. В группе с исходной ХБП частота диабетической нефропатии составила 59,7 и 58,1% соответственно [40].

Авторы сделали вывод, что комбинация «иАПФ/амлодипин» способна в большей степени замедлять снижение функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе с СД и диабетической нефропатией, чем комбинация «иАПФ/гидрохлортиазид».

## Эгипрес

В настоящее время на российском рынке появился препарат Эгипрес® (компания «Эгис», Венгрия). Это первая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в нашей стране. Она представлена в четырех вариантах: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг. Какие преимущества дает включение рамиприла в состав препарата Эгипрес® для лечения пациентов с СД?

Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у больных с СД огромна. Например, исследование HOPE. В него были включены 3577 больных СД, страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями или имевших по крайней мере еще один фактор

риска. Средний возраст участников – 65,4 года. У 56% больных диагностирована АГ [6]. Исходные характеристики больных в группах были одинаковыми: отсутствие протеинурии, сердечной недостаточности или снижения фракции выброса левого желудочка, предшествующей терапии иАПФ. В соответствии с дизайном исследования больным назначали рамиприл в дозе 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка – инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

В дополнительном исследовании MICRO-HOPE основной конечной точкой стало развитие явной нефропатии [43].

В рамках исследования MICRO-HOPE измеряли экскрецию альбумина с мочой исходно, через год и 4,5 года (окончание исследования) на основании соотношения альбумин/креатинин в утренней порции

мочи [44]. Критерием микроальбуминурии в 1993 г. было значение коэффициента  $\geq 2$  мг/ммоль/л как у мужчин, так и у женщин [6]. Явную нефропатию диагностировали, если суточная альбуминурия составляла 300 мг или более, суточная протеинурия – 500 мг или более или коэффициент альбумин/креатинин  $\geq 36$  мг/ммоль при отсутствии результатов анализа суточной мочи (то есть при наличии явной протеинурии).

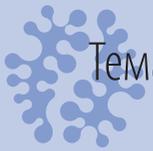
Частота комбинированной первичной конечной точки в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение ОР на 25% (95% ДИ 12–36),  $p = 0,0004$ ) [6]. Частота отдельных ее составляющих и вторичных конечных точек в группе рамиприла также достоверно снизилась (таблица). Через год лечения рамиприлом было отмечено уменьшение риска наступления комбинированной первичной конечной точ-

Таблица. Клинические исходы в группах рамиприла и плацебо

Клинические исходы	Группа рамиприла (n = 1808)	Группа плацебо (n = 1769)	Снижение ОР (95% 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>Вторичные конечные точки</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>Другие исходы</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

\* Требовалась госпитализация.

\*\* Диагностировали на основании анализа суточной мочи или коэффициента альбумин/креатинин  $\geq 36$  мг/ммоль, если суточную мочу не анализировали.



ки на 16% (от -14 до -39,  $p = 0,26$ ), а через два года – на 26% (6–41,  $p = 0,011$ ). В последующие годы этот эффект сохранился [6].

Следует отметить, что положительный эффект рамиприла не зависел от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний ( $p = 0,91$ ), АГ ( $p = 0,93$ ), типа СД ( $p = 0,32$ ) или проведения сахароснижающей терапии ( $p = 0,51$ ) [6]. Результат терапии рамиприлом в отношении снижения частоты первичной конечной точки не изменился после внесения поправки на изменения показателей АД (снижение ОР на 25% (95% ДИ 12–36),  $p = 0,0004$ ).

Явную нефропатию выявили у 117 (7%) больных в группе рамиприла и у 149 (8%) больных в группе плацебо соответственно (снижение ОР на 24% (95% ДИ 3–40,  $p = 0,027$ ) [6]. Данное заболевание развилось у 225 (20%) и 41 (2%) больных с и без микроальбуминурии (ОР 14,0 (95% ДИ 10–19),  $p < 0,0001$ ).

Лечение рамиприлом снизило риск развития явной нефропатии (взаимодействие  $p = 0,51$ ). Более того, данная терапия способствовала снижению коэффициента альбумин/креатинин через год и в конце работы [6].

Таким образом, результаты исследований HOPE и MICRO-HOPE доказали, что рамиприл значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов среднего и пожилого возраста с СД. Эффективность препарата не зависит от наличия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, АГ или микроальбуминурии, проведения терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД. Рамиприл снижает риск развития явной нефропатии, почечной недостаточности и необходимость применения лазерной терапии.

Изучению эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (препарата Эгипрес®) было посвящено открытое проспективное многоцентровое исследование RAMONA, в котором принимали участие пациенты с АГ и СД [45]. В ходе исследования оценивалась эффективность и безопасность различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченных больных ( $n = 6423$ ) с мягкой или умеренной АГ, которым не удалось достичь целевого уровня АД. Первичной конечной точкой стала оценка эффективности препарата Эгипрес® через четыре месяца лечения. Вторичной конечной точкой – влияние фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность лечению. Вышеуказанные конечные точки оценивались при анализе данных в подгруппе пациентов с СД [45].

Критерии включения в исследование: пациенты с СД старше 18 лет, не достигшие целевого уровня АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии по результатам офисного измерения АД. В соответствии с новыми рекомендациями Европейского

общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013) целевым уровнем АД при СД считали уровень  $< 140/85$  мм рт. ст. [15].

Критерии исключения: пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак, предопределяющий небольшую продолжительность жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые как значительные, гиперкалиемия, а также другие известные противопоказания в характеристиках препаратов рамиприл и амлодипин.

Измерение АД проводилось дважды с двухминутным интервалом с помощью сертифицированных мониторов. Были выполнены точечные лабораторные анализы (общий анализ крови, оценка функции почек, электролитного состава, глюкозы в крови, холестерина, мочевой кислоты, триглицеридов (ТГ), ферментов печени, креатинфосфокиназы и анализ средней порции мочи).

Дозу Эгипреса (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) устанавливал врач-исследователь на основании результатов измерения АД, которое проводилось три раза – в первый день (первый визит), первый и четвертый месяц (второй и третий визит соответственно) исследования.

В общей сложности были отобраны 9169 пациентов. Из них 6423 выполнили протокол исследования. В этой группе 1276 пациентов страдали СД. Возраст участников –  $64,2 \pm 10,1$  года, 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Индекс массы тела –  $30,1 \pm 5,12$  кг/м<sup>2</sup>, исходное 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 констатирована 1-я степень АГ, у 762 (59,7%) – 2-я. Все пациенты имели высокий сердечно-

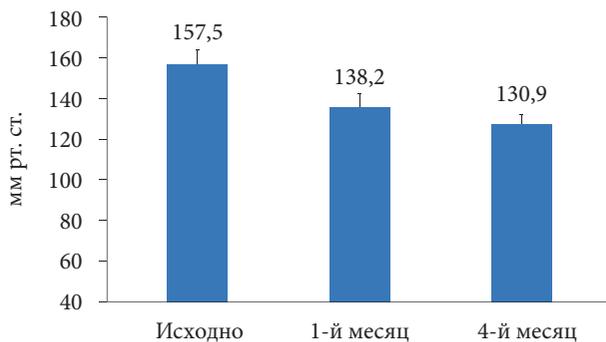


Рис. 1. Снижение САД на фоне лечения Эгипресом у больных СД

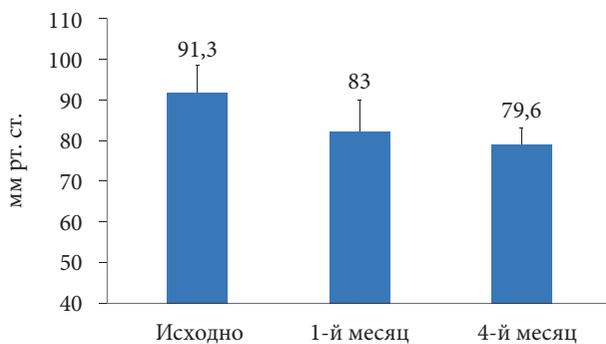


Рис. 2. Снижение ДАД на фоне лечения Эгипресом у больных СД

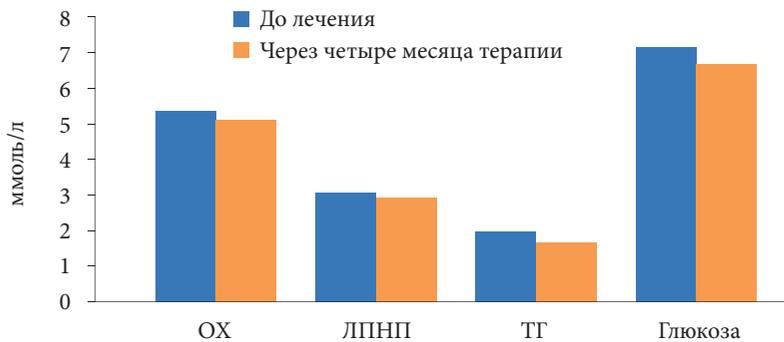


Рис. 3. Снижение показателей ОХ, ЛППН, ТГ и глюкозы у больных СД на фоне терапии Эгипресом

сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ была дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных с СД и АГ страдали ожирением, у 48,7% отмечено поражение органов-мишеней, в частности гипертрофия левого желудочка (32,5% случаев).

Через четыре месяца целевой уровень АД достигнут у 69,8% больных с СД и АГ – первичная конечная точка. Только 37,5% больных потребовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (третий визит). 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 ± 9,55/7,58 (первый визит) до 130,9/79,6 ± 7,35/5,81 мм рт. ст. (третий визит). В целом АД уменьшилось на 26,6/11,7 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1 и 2).

Процент снижения – 16,6/12,3 ( $p < 0,0001$ ). При этом изменилась частота пульса – с 78,0 ± 8,47 (первый визит) до 72,9 ± 6,02 удара/мин (третий визит). Данный показатель уменьшился на 5,1 ± 7,51 удара/мин ( $p < 0,0001$ ).

Оценка вторичной конечной точки исследования показала, что

через четыре месяца на фоне терапии уровень общего холестерина (ОХ) снизился с 5,5 ± 1,13 до 5,2 ± 0,95 ммоль/л ( $p < 0,0001$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛППН) – с 3,2 ± 0,93 до 3,0 ± 0,77 ммоль/л, ТГ – с 7,2 ± 1,14 до 2,0 ± 1,97 ммоль/л ( $p < 0,001$ ), в то время как уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 4,1% ( $p = 0,0012$ ) (рис. 3). Уровень глюкозы в крови натощак уменьшился с 7,2 ± 1,88 до 6,7 ± 1,38 ммоль/л ( $p < 0,0001$ ) (рис. 3), гликозилированного гемоглобина – на 4,6% (абсолютное значение на 0,3 единицы) ( $p < 0,0001$ ). В результатах лабораторных анализов других значимых изменений обнаружено не было. Пациенты с СД хорошо переносили разные фиксированные дозы рамиприла/амлодипина – нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не отмечено [45].

Терапия различными дозами Эгипреса® подтвердила эффективность препарата у пациентов с СД – 70% из них достигли целевого уровня АД. На момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг). Терапия Эгипресом хорошо переносилась и оказывала положительное вли-

яние на углеводный и липидный обмен [45].

### Заключение

Сочетание АГ и СД резко повышает риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при наличии микроальбуминурии/протеинурии. Главной задачей в профилактике осложнений при СД является снижение АД менее 140/85 мм рт. ст. Таким образом уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов). Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РААС, в том числе иАПФ. Внутри этой группы предпочтение следует отдавать препаратам, имеющим доказанный эффект на снижение риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприлу. В качестве второго препарата можно использовать антагонисты кальция или тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Как показывают результаты исследований, антагонисты кальция (амлодипин и др.) имеют преимущества перед диуретиками. Среди имеющихся в России фиксированных комбинаций «иАПФ/антагонист кальция» особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин), который, по данным клинических исследований и клинической практики, продемонстрировал у больных с АГ и СД высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на липидный и углеводный обмен. Широкое применение Эгипреса позволит улучшить контроль АД и, следовательно, снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у такой категории больных. ☺

### Литература

- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2011.
- 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.
- Chair H., Sowers J.R. National High Blood Pressure Education Program Working Group report on hyper-



- tension in diabetes // *Hypertension*. 1994. Vol. 23. № 2. P. 145–158.
4. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005.
  5. 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.
  6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager 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.
  10. ADVANCE Collaborative Group. 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. P. 829–840.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. ACCORD Study Group, Cushman W.C., Evans G.W. et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 17. P. 1575–1585.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Cederholm J., Gudbjornsdottir 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. 2020–2030.
  19. 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.
  20. Wijkman M., Lanne T., Engvall J. et al. Masked nocturnal hypertension – a novel marker of risk in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2009. Vol. 52. № 7. P. 1258–1264.
  21. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 10. P. 907–917.
  22. 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.
  23. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Cardio-renal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 2204–2213.
  24. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K. 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.
  25. Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L. et al. End-stage renal disease in African-American and white men. 16-year MRFIT findings // *JAMA*. 1997. Vol. 277. № 16. P. 1293–1298.
  26. Yano Y., Fujimoto S., Sato Y. et al. Association between prehypertension and chronic kidney disease in the Japanese general population // *Kidney Int.* 2012. Vol. 81. № 3. P. 293–299.
  27. Klahr S., Levey A.S., Beck G.J. et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 330. № 13. P. 877–884.
  28. Wright J.T. Jr., 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.
  29. Ruggenenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 365. № 9463. P. 939–946.
  30. Sarnak M.J., Greene T., Wang X. et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease:



- long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 5. P. 342–351.
31. Appel L.J., Wright J.T. Jr., Greene T. et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 10. P. 918–929.
  32. Upadhyay A., Earley A., Haynes S.M., Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 8. P. 541–548.
  33. Heerspink H.J., Ninomiya T., Zoungas S. et al. Effect of lowering blood pressure on cardiovascular events and mortality in patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet.* 2009. Vol. 373. № 9668. P. 1009–1015.
  34. Lea J., Greene T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 8. P. 947–953.
  35. De Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy // *Circulation.* 2004. Vol. 110. № 8. P. 921–927.
  36. Schmieder R.E., Mann J.F., Schumacher H. et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. № 7. P. 1353–1364.
  37. Kunz R., Friedrich C., Wolbers M., Mann J.F. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 1. P. 30–48.
  38. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk // *Lancet.* 2007. Vol. 369. № 9568. P. 1208–1219.
  39. Ruggenenti P., Fassì A., Ilieva A.P. et al. Effects of verapamil added-on trandolapril therapy in hypertensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria: the BENEDICT-B randomized trial // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 2. P. 207–216.
  40. 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.
  41. Pisoni R., Acelajado M.C., Cartmill F.R. et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease // *J. Hum. Hypertens.* 2012. Vol. 26. № 8. P. 502–506.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Gerstein H.C., Bosch J., Pogue J. et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes. The MICRO-HOPE Study. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal outcomes. Heart Outcomes Prevention Evaluation // *Diabetes Care.* 1996. Vol. 19. № 11. P. 1225–1228.
  45. Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MONitorozása és beavatkozással járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // *Hypertonia és Nephrologia.* 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.

### A Modern View on Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: Prioritized Using of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Combined with Calcium Antagonist

O.D. Ostroumova, V.A. Dudayev, A.A. Zykova

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*Here, we provide the data about incidence rate and risk for development of complications in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension. Based on the modern recommendations on treatment of arterial hypertension there were discussed issues of target level for arterial blood pressure in patients with diabetes mellitus including diabetic nephropathy, the onset of medicated antihypertensive therapy, and selection of antihypertensive drugs. There were demonstrated advantages from combining angiotensin-converting enzyme inhibitor together with calcium antagonist in this cohort of patients. There are presented the data from large RAMONA study that demonstrated high efficacy and safety as well as positive metabolic effects from using a fixed-dose combination of ramipril and amlodipine.*

**Key words:** diabetes mellitus, arterial hypertension, antihypertensive therapy, fixed-dose combination of ramipril and amlodipine