

Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии

Д.м.н. М.Л. Максимов¹⁻³, Д.м.н. А.Г. Обрезан^{4,5}, А.А. Звегинцева^{1,6,7}, к.м.н. А.П. Кондрахин²

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань

²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

⁴ООО ММЦ «СОГАЗ», Санкт-Петербург

⁵СПбГУ, Санкт-Петербург

⁶ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», Казань

⁷ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань

РЕЗЮМЕ

В статье представлена актуальная информация о выборе фиксированной комбинации (ФК) для лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) согласно современным национальным и международным рекомендациям. Определено место единственной ФК рамиприла и амлодипина среди гипотензивных препаратов в достижении цели лечения больных АГ. Обсуждены достоинства ФК рамиприла и амлодипина благодаря широкому профилю показаний, ее эффективности для пациентов с АГ в сочетании с хронической болезнью почек (ХБП), метаболическим синдромом (МС). Подчеркиваются отличительные свойства ФК рамиприла и амлодипина: позволяет достигать целевых значений артериального давления (АД), способствует повышению приверженности лечению, позволяет снизить частоту назначения дополнительных антигипертензивных средств, повышает удовлетворенность пациентов лечением. У пациентов с сахарным диабетом (СД) и МС ФК рамиприла и амлодипина позволяет достигать целевых значений АД, снижает частоту сердечных сокращений, улучшает биохимические показатели липидного обмена и углеводного обмена, функциональные показатели работы почек. Рамиприл широко назначается пациентам с АГ, и его комбинация с амлодипином может считаться средством выбора у пациентов с АГ в сочетании с СД, ХБП, МС.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, рамиприл, амлодипин, приверженность лечению, метаболический синдром, хроническая болезнь почек, сахарный диабет.

Для цитирования: Максимов М.Л., Обрезан А.Г., Звегинцева А.А., Кондрахин А.П. Два препарата — одна цель: рамиприл и фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. РМЖ. 2022;9:22–28.

ABSTRACT

Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension

M.L. Maksimov¹⁻³, A.G. Obrezan^{4,5}, A.A. Zvegintseva^{1,6,7}, A.P. Kondrakhin²

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

⁴LLC SOGAZ International Medical Center, Saint Petersburg

⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

⁶Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

⁷City Clinical Hospital, Kazan

The article presents the most recent information on selecting a fixed dose combination for the treatment of patients with arterial hypertension (AH) based on the current national and international guidelines. The rating of a unique fixed dose combination of ramipril and amlodipine has been established in comparison with other antihypertensive drugs used for achieving the therapeutic target in patients with arterial hypertension. The discussed benefits of the fixed dose combination of ramipril and amlodipine include a wide range of indications and the efficacy in the treatment of patients with AH and such comorbidities as chronic kidney disease and metabolic syndrome. The emphasis is made on specific characteristics of the fixed dose combination of ramipril and amlodipine: it is helpful for achieving the target blood pressure (BP), improving patients' compliance with medication, reducing the prevalence of administration of additional antihypertensive drugs, and increasing patients' satisfaction with the treatment. In patients with diabetes mellitus and metabolic syndrome the fixed dose combination of ramipril and amlodipine is effective for reaching BP targets, reducing heart rate, improving biochemistry markers of lipid and carbohydrate metabolism, as well as renal function test results. Ramipril is commonly used in patients with arterial hypertension, and its combination with amlodipine can be considered as an option of choice for the treatment of patients with AH co-occurring with diabetes mellitus, chronic kidney disease and metabolic syndrome.

Keywords: arterial hypertension, fixed combination, ramipril, amlodipine, patients' compliance with medication, metabolic syndrome, chronic kidney disease, diabetes mellitus.

For citation: Maksimov M.L., Obrezan A.G., Zvegintseva A.A., Kondrakhin A.P. Two drugs — one target: ramipril and a fixed dose combination of ramipril and amlodipine in the treatment of arterial hypertension. RMJ. 2022;9:22–28.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертония (АГ) — одно из наиболее часто встречающихся сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), основной фактор риска развития и усугубления ССЗ, ежегодно является причиной смерти порядка 28% населения России [1–5]. В мире АГ страдают примерно 24,1% мужчин и 20,1% женщин, что соответствует 1,13 млрд взрослого населения планеты [6–8].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ АГ

Рабочие гипотезы о механизмах, ведущих к развитию АГ, обсуждаются со многих точек зрения, наряду с традиционными нейрогуморальными и гемодинамическими гипотезами патогенеза АГ возникают гипотезы, в которых сделаны дополнительные акценты на функцию почек в ассоциации с воспалением, иммунной инфильтрацией, активацией активных форм кислорода или сосудистыми изменениями [9, 10]. Процессы воспаления при АГ выявляются в почках, сосудах и коже. Вероятно, при этом вовлекаются в патогенез заболевания две хорошо описанные физиологические системы, чрезмерно активируемые при АГ, — симпатoadреналаовая и ренин-ангиотензин-альдостероновая.

Связь между АГ и воспалением изучается длительное время. Достижения в области иммунологии и генетики являются предпосылками для создания инновационных технологий, ставших инструментами исследователей и давших им новые возможности для изучения роли иммунитета и воспаления при хронических заболеваниях, таких как АГ. Чтобы способствовать развитию АГ, иммунная система должна воздействовать на регулирующие артериальное давление (АД) функции кровеносных сосудов, почек и сердца. Накоплено большое количество доказательств того, что различные подмножества иммунных клеток проникают в эти органы при АГ и что направленное истощение специфических подмножеств иммунных клеток защищает от АГ в экспериментах на животных моделях. Однако относительно небольшое количество исследований посвящено механистическим объяснениям того, как иммунные клетки могут способствовать повышению АД.

На рисунке 1 представлены иммунные клетки, которые предположительно вовлечены в развитие АГ и гипертензивного повреждения органов-мишеней, а также отражены предполагаемые механизмы инициации и развития гипертензии. АГ в значительной степени обусловлена классическими неиммунными механизмами, такими как высокое

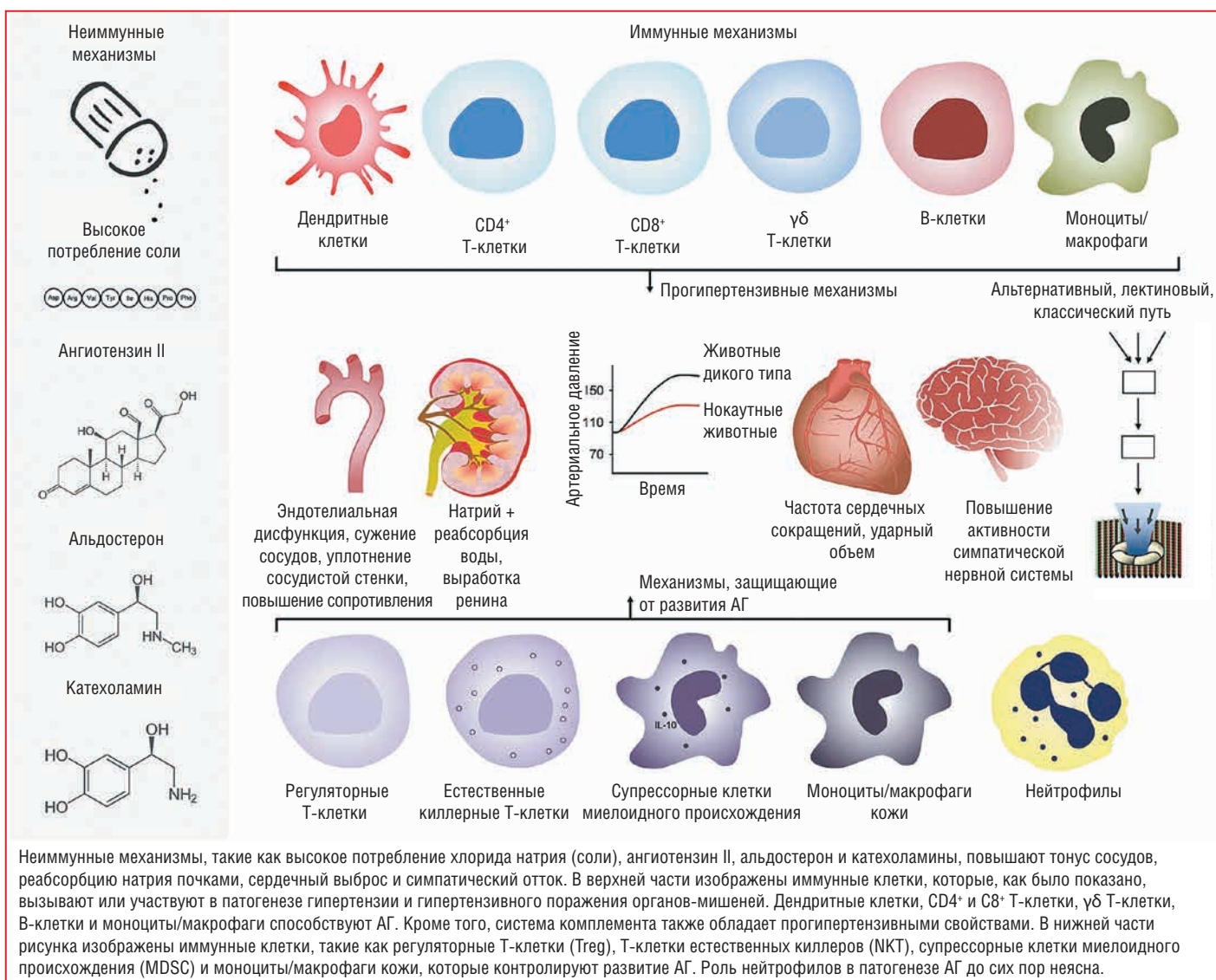


Рис. 1. Неиммунные и иммунные механизмы АГ [9]

потребление хлорида натрия (соли), ангиотензин II, альдостерон и катехоламины, однако за последнее десятилетие показано, что несколько типов воспалительных клеток и активных факторов, взаимодействующих с сосудистой системой, почками, сердцем и мозгом, влияют на уровни АД (см. рис. 1) [9, 11, 12].

Глубокое понимание того, как хлорид натрия и иммунные клетки влияют на уровень АД, имеет решающее значение и клинически значимо для определения направленности терапевтических вмешательств. Воспалительные клетки и цитокины выполняют множество различных функций, соответственно, их ингибирование в качестве стратегии лечения АГ может привести к нежелательным эффектам (данное направление требует дополнительного изучения). Необходимы дальнейшие исследования и лучшее понимание точного пространственного, временного и клеточного вклада иммунной системы в развитие АГ и других ССЗ, почечных заболеваний, прежде чем новые терапевтические подходы, включающие иммунологические мишени для борьбы с этими патологиями, могут быть рассмотрены в проектах и программах разработки лекарственных средств [9].

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АГ

Современные клинические стратегии лечения АГ направлены на ограничение влияния симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем на АД либо непосредственно с помощью таких лекарственных средств, как антагонисты адренорецепторов (β -адреноблокаторы, α -адреноблокаторы), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов, либо с помощью защитных свойств диуретиков, блокаторов кальциевых каналов (БКК) [1–6].

На сегодня хорошо известно, что различные комбинации антигипертензивных препаратов эффективны в борьбе с этим заболеванием, однако низкий уровень приверженности приему лекарств является распространенной проблемой среди пациентов с АГ, отчасти из-за сложных схем лечения и значительного бремени фармакотерапии. Нечеткое следование предписанным схемам терапии приводит к длительным периодам неконтролируемой АГ, что способствует прогрессированию заболевания. Недостаточный контроль АГ и недостижение целевых цифр АД становятся причинами поражения органов-мишеней с развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения, почечная недостаточность [6, 8, 13].

Для взрослых пациентов с АГ, требующей фармакологического лечения, Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать препараты любого из следующих 3 классов фармакологических антигипертензивных средств в качестве начального и последующего лечения [8]:

- ♦ тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- ♦ ИАПФ или БРА;
- ♦ дигидропиридиновые БКК длительного действия.

Для взрослых с гипертонией, требующей фармакологического лечения, предпочтительно использовать комбинации из одной таблетки (для улучшения приверженности и в качестве начального лечения). Антигипертензивные препа-

раты, используемые в комбинированной терапии, следует выбирать из перечисленных выше 3 классов.

Одним из подходов к повышению приверженности лечению и обеспечению постоянного приема препаратов является использование фиксированных комбинаций (ФК), при котором 2 или более антигипертензивных препаратов назначаются в одной таблетке. По сравнению со свободными комбинациями (несколько разрозненно употребляемых таблеток) ФК не только упрощает прием лекарств при сохранении сопоставимого снижения АД, но и улучшает клинические исходы благодаря повышению приверженности лечению и достижению целей терапии. Основным недостатком ФК до недавнего времени являлось отсутствие гибкости в схеме лечения; врачи ограничены составом препаратов и дозировок, входящих в комбинации, доступные на фармацевтическом рынке. Нельзя не упомянуть и о дефектуре необходимых вариантов дозировок в аптеках [3–6, 8].

Стратегией фармакотерапии АГ, закрепленной в европейских и национальных клинических рекомендациях, является подбор более чем у 75% больных комбинированной антигипертензивной терапии из двух и более препаратов в форме ФК. Все антигипертензивные препараты основных классов имеют доказательную базу, подтверждающую снижение рисков сердечно-сосудистой патологии и рисков смерти. Действуя на различные механизмы и звенья патогенеза АГ, комбинации препаратов приводят к стабильному контролю АД, лучшему прогнозу и качеству жизни [1, 3–6, 13].

Рациональным является назначение комбинированной терапии, основанной на применении препаратов, модулирующих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Не рекомендовано использование одновременно двух блокаторов РААС (и ИАПФ, и БРА), устойчивых и высокодозовых комбинаций антагонистов минералокортикоидных рецепторов и блокаторов РААС из-за риска развития гиперкалиемии и угроз ухудшения фильтрационной и электролит-регулирующей функции почек [1, 3–6, 8]. Более благоприятным антигипертензивным сочетанием является комбинация ИАПФ с антагонистом кальция, например рамиприла с амлодипином. Это неоднократно подтверждено проспективными исследованиями.

МЕСТО РАМИПРИЛА В ТЕРАПИИ АГ

В современной клинике среди средств, ингибирующих АПФ, широко используется препарат рамиприл (Хартил, EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия), имеющий как надежную практику применения, так и хорошую доказательную базу. Рамиприл — это ИАПФ второго поколения, он является пролекарством и гидролизует *in vivo* с высвобождением активного метаболита рамиприлата, который имеет длительный период полувыведения, что позволяет принимать его 1 р/сут. Антигипертензивная эффективность рамиприла была подтверждена в крупномасштабных несравнительных исследованиях, проведенных в общей практике, а также в более строго контролируемых клинических исследованиях. В первом случае примерно 85% пациентов с АГ легкой и средней степени тяжести успешно реагировали на лечение рамиприлом в дозе 2,5 или 5 мг/сут, в то время как сравнительные исследования показывают, что антигипертензивная эффективность препарата экви-

валентна таковой у других известных ИАПФ и антагонистов β -адренорецепторов. Как и ожидалось, частота ответа на монотерапию рамиприлом ниже у пациентов с тяжелой АГ (около 40%), хотя эффект снижения АД закономерно усиливается при добавлении диуретика, такого как гидрохлортиазид. Антигипертензивная эффективность рамиприла сохраняется у пациентов с сахарным диабетом (СД). Рамиприл оказывает благотворное влияние на снижение экскреции альбумина с мочой у больных СД с нефропатией. Известно, что рамиприл превосходит атенолол в отношении регресса гипертрофии левого желудочка. Крупные исследования эффективности рамиприла при ОИМ продемонстрировали, что рамиприл в дозе 5 или 10 мг/сут снижает риск смертности от всех причин на 27% у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности после острого коронарного события [14–16]. Положительный эффект рамиприла проявлялся через 30 дней лечения и был наиболее выраженным у пациентов с тяжелым поражением желудочков после ОИМ. Рамиприл хорошо переносится пациентами: менее 5% больных прекращают терапию из-за непереносимости препарата. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что профиль переносимости рамиприла аналогичен профилю переносимости других известных ИАПФ. Также рамиприл эффективен при лечении пациентов с выраженной сердечной недостаточностью и бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Рамиприл обладает продолжительным периодом активности, надежно блокирует АПФ, в том числе тканевой пул этого фермента, что обуславливает его высокую активность в отношении органов-мишеней (сосуды, почки, миокард и т. д.), чаще всего страдающих от АГ [17–19].

В исследовании MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes — Heart Outcomes Prevention Evaluation), являвшемся субисследованием крупного РКИ HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), была определена актуальная цель: установить, может ли ИАПФ рамиприл снизить риски усугубления сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у пациентов с СД. В наблюдение были включены 3577 человек с СД в возрасте 55 лет и старше, у которых ранее зарегистрировано сердечно-сосудистое событие или по крайней мере один фактор риска ССЗ, не зафиксированы клиническая протеинурия, сердечная недостаточность, низкая фракция выброса и которые не принимали ИАПФ. Указанным пациентам в рандомизированном порядке назначали рамиприл (10 мг/сут) или плацебо, а также витамин E или плацебо. Комбинированной первичной конечной точкой оценки эффективности был ОИМ, инсульт или сердечно-сосудистая смерть. Явная нефропатия составляла основной дополнительной исход. Исследование было остановлено на 6 мес. раньше срока (через 4,5 года) независимой комиссией по безопасности и мониторингу данных из-за стойкого преимущества рамиприла по сравнению с плацебо. Рамиприл снижал риск комбинированного первичного исхода на 25% (95% доверительный интервал (ДИ) 12–36%, $p=0,0004$), ОИМ — на 22% (95% ДИ 6–36%), инсульта — на 33% (95% ДИ 10–50%), сердечно-сосудистой смерти — на 37% (95% ДИ 21–51). Общая смертность уменьшалась на 24% (95% ДИ 8–37%), необходимость в реваскуляризации — на 17% (95% ДИ 2–30%), выраженная нефропатия — на 24% (95% ДИ 3–40%, $p=0,027$). После поправки на изменения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (2,4 и 1,0 мм рт. ст. соответ-

ственно) рамиприл по-прежнему снижал риск комбинированного первичного исхода на 25% (95% ДИ 12–36%, $p=0,0004$). Отмечено, что фармакотерапия ИАПФ рамиприлом включает вазопротективный и нефропротективный эффекты у пациентов с СД [20, 21].

Выводы субанализа MICRO-HOPE относительно пациентов с почечной недостаточностью:

1. У пациентов с почечной недостаточностью прием рамиприла позволяет снизить частоту смертей от сердечно-сосудистых причин и от любых причин.
2. У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина более 65 мл/мин) рамиприл уменьшает:
 - частоту комбинированного исхода (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин);
 - частоту инфарктов;
 - частоту инсультов;
3. У пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 65 мл/мин и менее) рамиприл позволил нивелировать частоту комбинированного исхода (ОИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых причин), ОИМ, инсультов, смерти от сердечно-сосудистых причин, смерти от любых причин [22].

ФК РАМИПРИЛА И АМЛОДИПИНА — ФОКУС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Согласно европейским рекомендациям по лечению АГ одной из наиболее эффективных комбинаций считается сочетание ИАПФ с антагонистом кальция, что продемонстрировано в таких рандомизированных сравнительных исследованиях, как ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis), ALLHAT, ASCOT, РАМОНА, РАМЗЕС, ГРАНАТ-1, ГРАНАТ-2 [23, 24]. В такой комбинации ожидаемо амлодипин оказывает дополнительное мощное сосудорасширяющее действие, обладает вазопротективным и антиатеросклеротическим действием, антиоксидантными свойствами и способностью уменьшать толщину артериального комплекса интима-медиа, что позволяет рекомендовать его для лечения пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сонных и коронарных артерий [25, 26].

Рамиприл, помимо широко описанных гипотензивных и органопротективных эффектов, способствует снижению, а иногда полному регрессу одного из сравнительно частых нежелательных эффектов амлодипина — отека лодыжек. По данным многоцентрового рандомизированного 18-месячного исследования ATAR (Assessment of Combination Therapy of Amlodipine/Ramipril), в котором приняли участие 222 пациента, отмечено не только достоверное снижение АД, но и существенно менее частые отеки голеней/лодыжек. В соответствии с результатами РКИ ATAR частота отеков (среднее увеличение толщины лодыжек) в группе ФК рамиприл + амлодипин была ниже, чем в группе амлодипина (рис. 2) [27, 28].

В исследовании M. Olszanecka-Glinianowicz et al. [29] эффективность терапии ФК рамиприл + амлодипин у пациентов с нормальной массой тела и с ожирением была

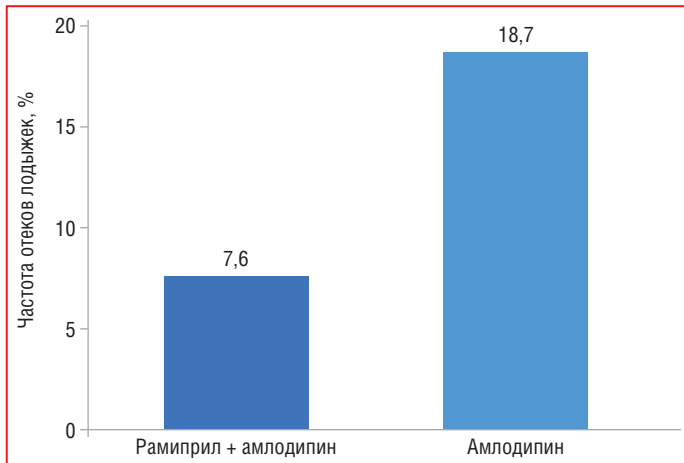


Рис. 2. Рамиприл в комбинации с амлодипином снижает риск развития отеков нижних конечностей [27–29]

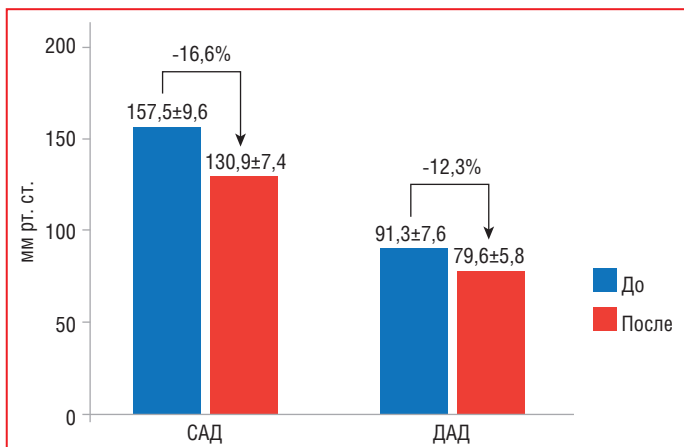


Рис. 3. Динамика АД до и после назначения ФК рамиприл + амлодипин в исследовании RAMONA [30–33]

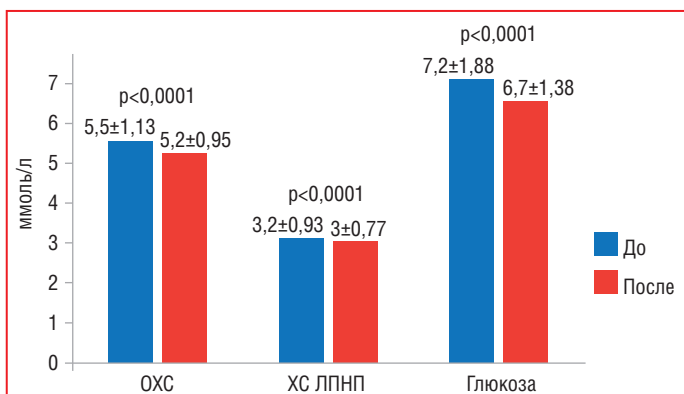


Рис. 4. Динамика биохимических показателей плазмы крови до и после назначения ФК рамиприл + амлодипин в исследовании RAMONA [30–33]

высокой (до 76,5%), а переносимость и удовлетворенность антигипертензивной терапией ФК были достаточно значительными независимо от пищевого статуса. Эффективность и удобство были наиболее важны для пациентов. В каждой из групп целевое АД достигалось гораздо чаще после перехода на ФК по сравнению со свободной комбинацией препаратов.

Исследование RAMONA также было посвящено изучению эффективности и безопасности обсуждаемой ком-

бинации. Рандомизированы 6423 пациента, в т. ч. 1276 пациентов с СД и 194 пациента с хронической болезнью почек (ХБП). На фоне лечения ФК рамиприл + амлодипин наблюдалось существенное снижение САД и ДАД (в среднем на 28 и 12 мм рт. ст. соответственно) (рис. 3). В целом за 4 мес. было зафиксировано достижение целевого уровня АД у 52,1% пациентов. Примечательно, что частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом уменьшилась с $77,94 \pm 9,70$ в 1 мин в начале исследования до $72,48 \pm 5,93$ в 1 мин через 4 мес. [30, 31].

Также отмечено положительное влияние ФК рамиприл + амлодипин на важные компоненты метаболического синдрома (МС). Зарегистрированы достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня общего холестерина (ОХС), достоверное ($p < 0,0001$) снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p < 0,0001$). Отмечено достоверное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) — от $1,35 \pm 0,42$ до $1,35 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,0001$). Было зафиксировано существенное снижение уровня глюкозы плазмы крови натощак ($p < 0,0001$) (рис. 4). Уровень гликированного гемоглобина также достоверно снизился — с $7,90 \pm 1,78\%$ до $7,60 \pm 1,83\%$ ($p < 0,0001$) [30–33].

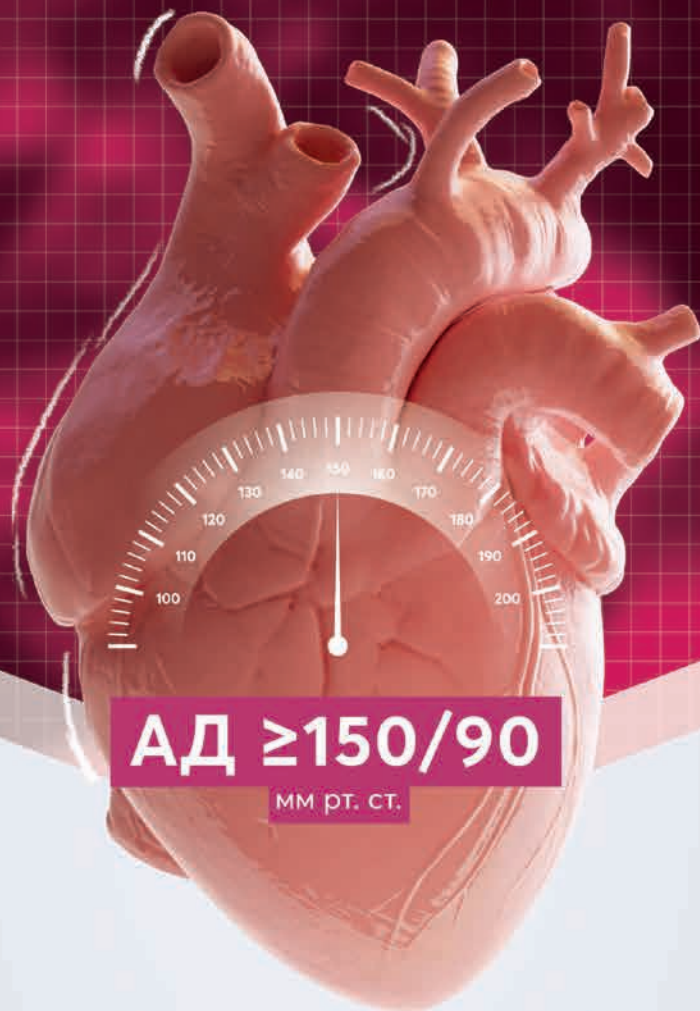
Важным дополнением приведенных данных явился тот факт, что в исследованиях AASK и HOPE отмечено предотвращение развития новых случаев СД при применении рамиприла у пациентов с АГ. В результате исследования AASK было отмечено, что ИАПФ оказываются более эффективными, чем β -адреноблокаторы или дигидропиридиновые БКК, в замедлении снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Так, рамиприл по сравнению с амлодипином замедляет прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с гипертонической нефропатией и протеинурией и может принести пользу пациентам без протеинурии [34, 35].

Таким образом, следует констатировать, что ФК рамиприл + амлодипин пациентам с АГ и СД в большинстве случаев помогает достичь целевых значений АД, снижения ЧСС, а также улучшения показателей липидного и углеводного обмена. ФК рамиприл + амлодипин была эффективна у больных АГ с СД и ХБП, которым ранее не удавалось достичь целевого АД [30–33].

Гиперурикемия, которая взаимосвязана с повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, на фоне терапии ФК рамиприл + амлодипин также имела тенденцию к снижению, что, несомненно, является очень важным дополнительным механизмом нефро- и кардиопротективного действия препарата.

Дополнительно следует отметить, что у пациентов с сочетанием АГ и ХБП крайне важным является улучшение почечной функции. В ходе проспективного многоцентрового исследования RAMONA доказано, что рСКФ достоверно ($p < 0,05$) увеличилась с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м² всего за 4 мес. лечения [30–33].

При сравнении эффективности назначения ФК и свободной комбинации рамиприла и амлодипина пациентам с АГ показано, что приверженность лечению в группе ФК рамиприл + амлодипин была статистически значимо выше, чем в группе свободной комбинации; частота назначения ряда вспомогательных антигипертензивных препаратов в группе ФК статистически значимо ниже, чем в группе свободной комбинации [13].



АД $\geq 150/90$
мм рт. ст.

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл



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. Апоферез 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 (лодыжек 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, расстройство пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных 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: C09BB04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата

000 «ЭГИС-РУС» 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, <https://ru.egis.health/>



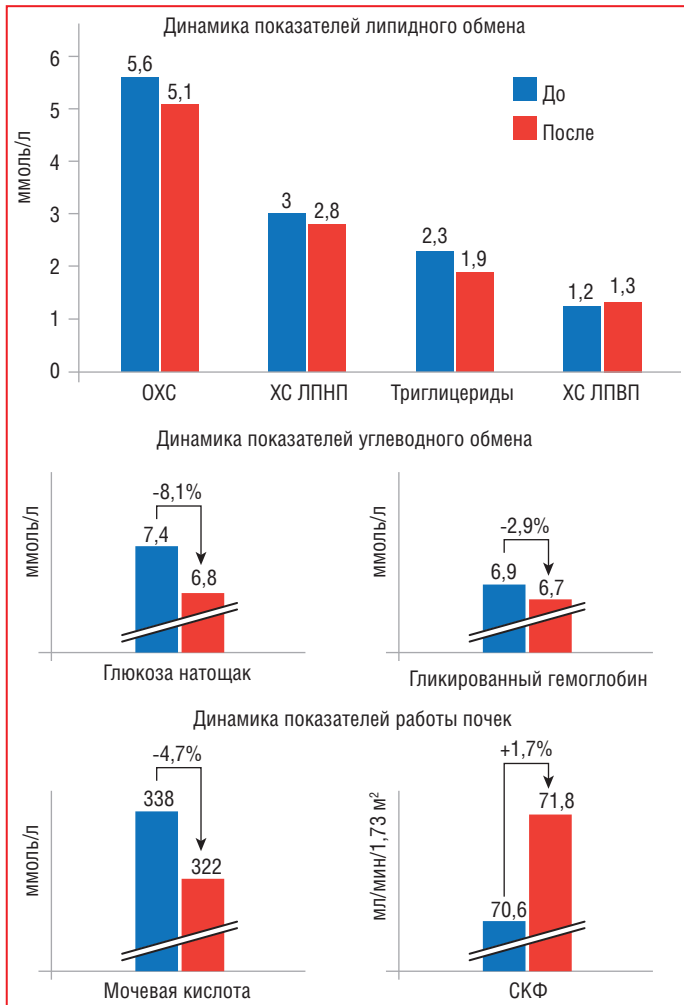


Рис. 5. Изменение показателей липидного и углеводного обмена, а также показателей функции почек до и после назначения ФК рамирил + амлодипин в исследовании RAMSES [36]

При проведении субанализа исследования RAMSES проводилась оценка эффективности ФК рамирил + амлодипин у пациентов с АГ в сочетании с СД и МС, не достигших целевых значений АД. В исследование было включено 9052 пациента. САД пациентов снизилось с исходных $158,7 \pm 8,97/91,9 \pm 7,30$ мм рт. ст. до $138,5 \pm 9,46/33,6 \pm 20,08$ мм рт. ст. на визите 2 и до $131,6 \pm 7,73/79,8 \pm 12,20$ мм рт. ст. на визите 3 (всего 6 мес. наблюдения). После введения в терапию ФК рамирил + амлодипин 40,3% пациентов достигли целевого АД уже к визиту 2 (месяц 3), а к визиту 3 (месяц 6) этот процент увеличился до 74% ($p < 0,0001$). У участников наблюдалось положительное изменение целого ряда биохимических показателей липидного и углеводного обмена, а также показателей функции почек (рис. 5) [36].

Назначение ФК рамирил + амлодипин пациентам с АД в сочетании с СД и МС позволило в большинстве случаев не только существенно снизить АД и ЧСС, но и достигнуть целевых значений АД, а также улучшить показатели липидного и углеводного обмена, функциональные показатели работы почек [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение АД является фактором риска развития почечных осложнений, которые встречаются у 20% лиц с АГ,

особенно при наличии СД. Основной задачей фармакотерапии у данной группы пациентов является снижение АД до целевого уровня, что достижимо при использовании комбинированной терапии. ФК рамирил + амлодипин является в значительной степени уникальной при лечении АГ в сочетании с СД, МС, нарушениями липидного обмена, ХБП. Применение ФК рамирил + амлодипин в качестве стартовой терапии (при первых визитах к врачу) повышает приверженность лечению и удовлетворенность пациентов результатами лечения.

Литература

1. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник. Под ред. Максимова М.Л. Казань: ИД «МеДДоК»; 2021. [Clinical pharmacology and rational pharmacotherapy for practitioners: a textbook. Maksimov M.L., ed. Kazan': ID "MeDDoK"; 2021 (in Russ.).]
2. Максимов М.Л., Дралова О.В., Кургузова Д.О. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система. М.: изд-во Сеченовского Университета; 2020. [Maksimov M.L., Dralova O.V., Kurгуzova D.O. Renin-angiotensin-aldosterone system. M.: Izdatel'stvo Sechenovskogo Universiteta; 2020 (in Russ.).]
3. Клинические рекомендации. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. 2020. [Clinical guidelines. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardia and sudden cardiac death. 2020 (in Russ.).]
4. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2022. [Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. 2022 (in Russ.).]
5. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии: учебно-методическое пособие для врачей. Под ред. Максимова М.Л. Казань: ИД «МеДДоК»; 2020. [Rational pharmacotherapy of arterial hypertension: a teaching aid for physicians. Maksimov M.L., ed. Kazan': ID "MeDDoK"; 2020 (in Russ.).]
6. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet. 2017;389(10064):37–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
8. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Wenzel U.O., Ehmke H., Bode M. Immune mechanisms in arterial hypertension. Recent advances. Cell Tissue Res. 2021;385(2):393–404. DOI: 10.1007/s00441-020-03409-0.
10. Rossier B.C., Bochud M., Devuyt O. The Hypertension Pandemic: An Evolutionary Perspective. Physiology (Bethesda). 2017;32(2):112–125. DOI: 10.1152/physiol.00026.2016.
11. Mattson D.L., James L., Berdan E.A., Meister C.J. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. Hypertension. 2006;48:149–156. DOI: 10.1161/01.HYP.0000228320.23697.29.
12. Drummond G.R., Vinh A., Guzik T.J., Sobey C.G. Immune mechanisms of hypertension. Nat Rev Immunol. 2019;19:517–532. DOI: 10.1038/s41577-019-0160-5.
13. Bramlage P., Schmidt S., Sims H. Fixed-dose vs free-dose combinations for the management of hypertension—An analysis of 81 958 patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(4):705–715. DOI: 10.1111/jch.13240.
14. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342(8875):821–828. PMID: 8104270.
15. Hall A.S., Murray G.D., Ball S.G. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet. 1997;349(9064):1493–1497. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)04442-5.
16. Wu J., Hall A.S., Gale C.P.; AIREX Study Investigators. Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. Heart. 2021;107(5):389–395. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-316823.
17. Frampton J.E., Peters D.H. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. Drugs. 1995;49(3):440–466. DOI: 10.2165/00003495-199549030-00008.
18. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med. 2004;141(2):102–112. DOI: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00008.
19. Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. Am J Cardiol. 2001;88(9A):1L–20L. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01878-1.
20. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 2000;342(3):145–153. DOI: 10.1056/NEJM200001203420301.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>