

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И АЛГОРИТМЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ. КАРДИОЛОГИЯ. АНГИОЛОГИЯ



Е.Ю. Эбзеева,
В.А. Де,
Л.И. Ни,
Е.В. Соколова,
А.В. Араблинский,
О.Д. Остроумова

**Хроническая болезнь почек и артериальная
гипертензия: как разорвать порочный круг?**

Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг?

К.м.н. Е.Ю. Эбзеева¹, В.А. Де¹, Л.И. Ни², Е.В. Соколова², д.м.н. А.В. Араблинский^{1,3}, профессор О.Д. Остроумова^{1,4}

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», Москва

³ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

⁴ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой прогрессирующее поражение почек, чаще встречается у пожилых людей, женщин, пациентов с сахарным диабетом (СД) и/или артериальной гипертензией (АГ). В настоящее время ХБП признана одной из ведущих причин смерти во всем мире. Еще одной медико-социальной проблемой является АГ, выступающая важнейшим фактором сердечно-сосудистого риска во всем мире и одной из главных причин развития ХБП. Большая распространенность и коморбидность ХБП и АГ, а также неблагоприятный прогноз определяют необходимость эффективной профилактики и лечения этих состояний. Использование при лечении ХБП подходов к нефропротекции позволяет существенно улучшить прогноз как у больных с факторами риска развития почечной дисфункции, так и у пациентов с уже имеющимся заболеванием почек. Согласно современным рекомендациям по лечению АГ пациентам с АГ высокого риска, в том числе и с позиций нефропротекции, показана комбинированная терапия препаратами из двух групп, предпочтительно в одной таблетке. В статье представлены данные, подтверждающие эффективность фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, фиксированная комбинация, рамиприл, амлодипин.

Для цитирования: Эбзеева Е.Ю., Де В.А., Ни Л.И. и др. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? РМЖ. 2022;5:30–34.

ABSTRACT

Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle?

E.Yu. Ebzeeva¹, V.A. De¹, L.I. Ni², E.V. Sokolova², A.V. Arablinskiy^{1,3}, O.D. Ostroumova^{1,4}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Central Clinical Hospital "RZD-Meditsina", Moscow

³S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Chronic kidney disease (CKD) is a progressive renal damage, more common in the elderly, women, in patients with diabetes mellitus (DM) and /or hypertension (H). Currently, CKD is recognized as one of the leading causes of fatal outcome worldwide. Another medical and social problem is hypertension (H), which is the most important factor of cardiovascular risk worldwide and one of the main causes of the CKD occurrence. The high prevalence and comorbidity of CKD and H, as well as a dismal prognosis determine the need for effective prevention and treatment of these conditions. The use of nephroprotection methods in the treatment of patients with CKD can significantly improve the prognosis both in patients with risk factors of renal dysfunction and in patients with pre-existing renal disease. According to modern recommendations for the treatment of H, combination therapy with drugs of two groups (preferably in one tablet) is indicated for high-risk patients with H (including from the standpoint of nephroprotection). The article presents data confirming the efficacy of a fixed combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a dihydropyridine calcium channel blocker.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, antihypertensive drugs, fixed combination, ramipril, amlodipine.

For citation: Ebzeeva E.Yu., De V.A., Ni L.I. et al. Chronic kidney disease and hypertension: how to break the vicious circle? RMJ. 2022;5:30–34.

ВВЕДЕНИЕ

Как свидетельствуют данные метаанализа крупных когортных исследований, глобальная распространенность хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции составляет в среднем 13,4% [1], а показатель смертности для всех возрастных групп, связанный с ХБП, увеличился на 41,5% в период с 1990 г. по 2017 г. [2, 3]. Если в 1990 г. ХБП была 36-й ведущей причиной смертности,

то к 2013 г. она стала 19-й основной причиной «потерянных лет жизни» (рассчитывается на основе числа смертей, связанных с ХБП, и ожидаемой продолжительности жизни лиц из различных возрастных групп на момент их смерти), а в 2017 г. — 12-й. Приведенные данные свидетельствуют о постоянном росте частоты этого заболевания, предполагается, что к 2040 г. оно станет 5-й среди причин «потерянных лет жизни» [4–6].

В РФ распространенность ХБП составляет около 16% у лиц молодого и среднего возраста и 36% у лиц старше 60 лет [1]. Среди них число пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) ежегодно увеличивается на 10,8% [1]. Важно отметить, что средний возраст пациентов на ЗПТ составляет 47 лет, а 5-летняя выживаемость пациентов — около 35%. При этом обеспеченность населения гемодиализом в 2,5–7,0 раз ниже, чем в странах Евросоюза, и в 12 раз ниже, чем в США [1].

Одной из основных причин развития и повышения распространенности ХБП является артериальная гипертензия (АГ), выявляемая у 30–45% взрослого населения [7, 8]. Частота встречаемости АГ у женщин составляет около 40%, у мужчин достигает 47% [9]. Заболеванию имеет сопряженность с возрастом, у лиц старше 60 лет оно встречается чаще, примерно в 60% случаев [1]. Согласно прогнозам, к 2025 г. количество больных АГ увеличится до 1,5 млрд [10]. Повышение систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. сопровождается увеличением риска смертности и инвалидности на 70%. Поражение органов-мишеней, в том числе почек, на фоне АГ усугубляет риски развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [7]. Нарушение функционального состояния почек или появление раннего маркера почечного повреждения — микроальбуминурии (МАУ) является прогностически неблагоприятным фактором как сердечно-сосудистой смертности, так и развития нефатальных осложнений [11–13]. При этом у 20% больных АГ выявляется хроническая почечная недостаточность (ХПН) различной степени тяжести, о чем свидетельствуют, в частности, данные регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) [14, 15]. Терминальная почечная недостаточность (ТПН) как следствие поражения почек при АГ занимает 2-е место среди причин, приведших к ЗПТ в США, и 3-е — в Японии [16].

С другой стороны, у пациентов с ХБП распространенность и заболеваемость сердечно-сосудистой патологией значительно выше в сравнении с общей популяцией, что объясняется такими метаболическими и гемодинамическими сдвигами на фоне почечной дисфункции, как развитие альбуминурии/протеинурии, системного воспалительного процесса, оксидативного стресса, анемии [1]. Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле CKD-EPI (pСКФ), ниже 60 мл/мин/1,73 м² сопровождается развитием гиперурикемии, белково-энергетической недостаточности, электролитных нарушений и вторичного гиперпаратиреоза [17]. Не исключается прогностическая значимость новых факторов риска развития экстраренальных осложнений: фактора роста фибробластов 23 (fibroblast growth factor, FGF-23) и белка alpha-Klotho, влияющих на процессы кальцификации сосудов и оксидативный стресс [17], в пользу чего свидетельствует более высокий риск смерти от ССО при ХБП 5-й стадии.

Вышеуказанные факты свидетельствуют о многогранном, двунаправленном характере взаимоотношений почек и сердечно-сосудистой системы, лежащих в основе кардиоренального континуума. Для своевременного принятия мер по предупреждению развития и прогрессирования почечной патологии и профилактике ССО необходима ранняя диагностика поражения почек с выявлением признаков почечного повреждения на начальных стадиях.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК КАК ОДИН ИЗ ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ФАКТОРОВ РИСКА ССО

Одними из ранних маркеров ХБП являются повышение уровня альбуминурии и/или снижение pСКФ < 60 мл/мин/1,73 м², отражающие субклиническое повреждение почек, в частности у пациентов с АГ.

Разделение ХБП на стадии по pСКФ определяет возможность ранней диагностики почечной патологии до развития гиперазотемии. В зависимости от снижения pСКФ и уровня альбуминурии выделяют 5 стадий ХБП. Начальные нарушения функции почек соответствуют 1-й стадии ХБП, ТПН и ЗПТ — 5-й. Следует указать, что классификация на стадии включает и прогностические особенности пациентов с ХБП, что лежит в основе выделения 3а и 3б стадий. Прогноз в подгруппе 3а стадии (pСКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м²) определяется высоким риском ССО, а при 3б стадии (pСКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м²), кроме того, и рисками развития ТПН [17].

Согласно рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний) свидетельством прогрессирования ХБП является снижение pСКФ на 25% и более от исходного уровня или снижение pСКФ более чем на 5 мл/мин/1,73 м² в год [18, 19]. Также стадия определяет выраженность метаболических нарушений и тактику ведения больных [1].

Определение МАУ имеет большое прогностическое значение, поскольку альбуминурия является самостоятельным предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [20, 21].

Повышенное соотношение альбумин мочи / креатинин мочи сопряжено с рисками развития нефатального инсульта, инфаркта миокарда, смерти от ССО [22]. Ряд исследований демонстрируют корреляционную взаимосвязь между смертностью и показателями альбумин / креатинин в моче $> 3,9$ мг/ммоль у мужчин и $> 7,5$ мг/ммоль у женщин [23]. Увеличение соотношения альбумин мочи / креатинин мочи на каждые 0,4 мг/ммоль выше нормы ассоциируется с повышением риска ССО на 5,9% по результатам исследования Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [24]. МАУ также является независимым предиктором развития гипертрофии миокарда левого желудочка, атеросклеротического поражения коронарных сосудов [25, 26].

Таким образом, для выявления ХБП, в частности у пациентов с АГ, и определения прогноза рекомендуется количественная оценка альбуминурии и/или протеинурии путем определения экскреции альбумина и протеина в суточной моче. Альтернативой является определение их концентрации и уровня креатинина в утренней порции мочи, с последующим определением соотношения альбумин мочи / креатинин мочи (или общий белок мочи / креатинин мочи), что является «золотым стандартом». Пороговое значение МАУ соответствует уровню 30 мг/г [7, 27].

Согласно рекомендациям Минздрава России по ХБП [1] с целью раннего выявления ХБП у лиц с факторами риска развития ХБП врачам всех специальностей рекомендуется проводить исследования альбуминурии/протеинурии и pСКФ не реже 1 раза в 2 года. Всем пациентам с АГ, согласно современным клиническим рекомендациям по АГ у взрослых [7], оценка факторов риска и поражения органов-мишеней в рамках диспансерного наблюдения должна проводиться не реже чем 1 раз в год.

ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АД у пациентов с ХБП

Лечение пациентов с ХБП С1–С5, целью которого является замедление темпов прогрессирования почечной дисфункции, предупреждение развития ТПН и улучшение прогноза, включает этиологическое и патогенетическое направления. Для оптимизации лечения и улучшения прогноза тактика ведения определяется выраженностью почечной дисфункции. Также важной стратегией лечения пациентов с ХБП является кардиопротекция в связи с сопряженностью риска ССО с выраженностью почечных нарушений.

С учетом того, что АГ является одной из основных причин поражения почек и прогрессирования почечной патологии, неудивительно, что адекватный контроль АД замедляет развитие ХБП [7].

В различных национальных и международных руководствах по лечению АГ приводятся отличающиеся друг от друга целевые уровни АД. Так, в актуальных отечественных клинических рекомендациях по АГ у взрослых (год утверждения 2020-й) [7] всем пациентам с АГ в качестве первого целевого уровня рекомендуют снижать АД до значений <140/90 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости при отсутствии ХБП у лиц моложе 65 лет — до целевого уровня 130/80 мм рт. ст. или ниже, что связано с доказанным улучшением прогноза. В отношении пациентов с АГ (без поражения почек) и моложе 65 лет доказанное улучшение прогноза ассоциировано с уровнем САД 120–130 мм рт. ст. [7]. Целевые значения уровня диастолического АД (ДАД) для всех пациентов с АГ, вне зависимости от различных факторов, соответствуют 70–79 мм рт. ст. [7].

В российских клинических рекомендациях по ХБП (2021 г.) целевой уровень АД определяется стадией ХБП и уровнем альбуминурии: у пациентов с ХБП и повышенным или высоким уровнем альбуминурии (<300 мг/сут или <300 мг/г) и АГ в качестве целевого уровня рекомендуется САД 130–139 мм рт. ст. [1]. Данные метаанализа 18 РКИ (15 924 пациента с ХБП) свидетельствуют о статистически значимом снижении смертности от всех причин на фоне снижения САД на 16 мм рт. ст. (с 148 до 132 мм рт. ст.) [1].

С целью замедления темпов прогрессирования ХБП и риска развития ТПН у пациентов с ХБП С1–С5 и альбуминурией очень высокого или нефротического уровня (≥ 300 мг/сут или ≥ 300 мг/г) или при наличии стойкой протеинурии (общий белок мочи ≥ 500 мг/сут или ≥ 500 мг/г) и АГ рекомендовано снижение САД до 120–130 мм рт. ст. и ДАД ≤ 80 мм рт. ст. (при отсутствии противопоказаний) [1]. Длительное поддержание АД на уровне 125/75 мм рт. ст. (медиана >14 лет) сопровождалось снижением риска развития ТПН (ОР 0,77; 95% ДИ 0,64–0,92) у лиц с протеинурией, что делает обоснованными более низкие целевые уровни АД у этой категории с целью нефропротекции [1].

В 2021 г. вышли новые клинические практические рекомендации KDIGO [28], в которых принципиально важным обновлением, в сравнении с руководством KDIGO 2012 г. [29], является целевой уровень САД <120 мм рт. ст. для взрослых пациентов с АГ и ХБП додиализных стадий. В отношении ДАД эксперты KDIGO считают целесообразным целевой уровень ДАД до <80 мм рт. ст. у молодых пациентов с ХБП и пациентов с изолированной диастолической АГ. По мнению экспертов, преимущества интенсивного снижения АД (<120 мм рт. ст.) более очевидны у пациентов с ХБП без СД. Основанием для нового целевого уровня послужили результаты исследования Systolic Blood

Pressure Intervention (SPRINT) [30], свидетельствующие о кардиопротективных и церебропротективных (влияние на когнитивные функции) эффектах более низких целевых уровней АД. По результатам этого исследования, снижение САД <120 мм рт. ст. (в сравнении с САД <140 мм рт. ст.) сопровождается уменьшением риска ССО на 25%, а смертности от всех причин — на 27% [30]. Наряду с этим в руководстве подчеркивается, что снижение САД <120 мм рт. ст. может быть потенциально опасным у пациентов с выраженным снижением рСКФ, исходно низким уровнем ДАД (например, <50 мм рт. ст.), выраженным стенозом сонных артерий, симптоматической постуральной гипотензией, наличием сопутствующей ишемической болезни сердца [28].

Лечение АГ и ХБП: КАК ОБЕСПЕЧИТЬ ЕГО ВЫСОКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

В современных международных и отечественных клинических рекомендациях по АГ у взрослых [7, 31] при сочетании АГ и ХБП в качестве основной группы лекарственных препаратов для лечения АГ указаны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Также международный консенсус экспертов рекомендует применение иАПФ с целью вторичной профилактики всем пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском [32].

Как правило, иАПФ и БРА столь же эффективны, как и другие антигипертензивные препараты, но имеют дополнительные кардиопротективные преимущества у пациентов с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда в анамнезе и при наличии СД. Кроме того, как иАПФ, так и БРА оказывают нефропротективное действие, поскольку они обладают антипротеинурическим эффектом. В рекомендациях по лечению АГ в этой связи указано, что блокаторы РААС более эффективно уменьшают альбуминурию, чем другие антигипертензивные препараты, и показаны больным АГ с МАУ или протеинурией (уровень доказанности самый высокий — IA) [7].

В российских рекомендациях подчеркивается, что всем пациентам с ХБП С3–С5, вне зависимости от наличия АГ и в отсутствие противопоказаний, предпочтительно назначение иАПФ или БРА для эффективного снижения протеинурии и рисков прогрессирования почечной патологии (нефропротекции), сердечно-сосудистых событий (кардиопротекции) и смерти от всех причин [1, 7].

Метаанализ 119 РКИ (n=64 768) продемонстрировал выраженные преимущества терапии иАПФ или БРА у пациентов с ХБП (в основном додиализные стадии) в плане снижения темпов прогрессирования ХБП до ТПН, ССО и смерти от всех причин в сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов, при этом эффективность лечения не зависела от степени АГ, уровня альбуминурии, снижения рСКФ и наличия СД [1], но антипротеинурический эффект оказался дозозависимым.

Среди препаратов класса иАПФ рядом клинко-фармакологических преимуществ обладает рамиприл. Он является пролекарством, характеризуется высокой липофильностью и, вследствие повышенного сродства к тканевой АПФ, оказывает выраженное органопротективное действие [33]. Благодаря длительному периоду полувыведения (8–14 ч) рамиприл обладает высокой активностью и большой продолжительностью действия (24 ч). Так, по резуль-

татам исследования PRISMA I (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), антигипертензивный эффект рамиприла развивается через 1–2 ч после приема и сохраняется в течение суток. При этом сохраняющийся хороший антигипертензивный эффект в утренние и предутренние часы имеет важное прогностическое значение с учетом сопряженности этого времени суток с более высоким риском развития инсультов и инфарктов [34].

Рамиприл является препаратом первого выбора и для лечения пациентов с ХБП. Значительно снижая общее периферическое сопротивление сосудов, рамиприл практически не влияет на почечный кровоток. Отсутствие у него сульфгидрильной группы исключает нефротоксические побочные эффекты [33]. Эффективность рамиприла при ХБП подтверждена в ряде клинических исследований. Так, результаты субисследования MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation) [35], проведенного в рамках крупного исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation; 3577 пациентов с СД, средний возраст 65,4 года), демонстрируют снижение относительного риска кардиоваскулярной смерти / нефатального инсульта / нефатального инфаркта миокарда на 25% и уменьшение относительного риска смерти от всех причин на 24% на фоне приема рамиприла по сравнению с плацебо. При этом в группе рамиприла частота повышения соотношения альбумин мочи / креатинин мочи также была статистически значимо ниже, что предупреждало развитие протеинурии. Данное исследование подтверждает высокую эффективность рамиприла у пациентов с СД, особенно при наличии МАУ.

Следует указать, что лечение рамиприлом на 34% снижает вероятность развития СД, который, в свою очередь, является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП [24, 36].

Цель другого клинического исследования REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy; 352 больных с хроническими недиабетическими заболеваниями почек с протеинурией более 1 г/сут) [37] заключалась в оценке влияния рамиприла на уровень протеинурии у этих пациентов и способности препарата воздействовать на развитие и прогрессирование заболевания. Согласно поставленной цели были определены и соответствующие конечные контрольные точки: изменение (снижение) скорости клубочковой фильтрации и период до проявления конечной стадии почечной недостаточности. Результаты данного исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение выраженности протеинурии и замедление темпов прогрессирования ХБП на фоне терапии рамиприлом по сравнению с плацебо. При этом чем выше была степень исходной протеинурии, тем более выражен был нефропротективный эффект рамиприла. Частота наступления терминальной ХБП в группе рамиприла была почти в 2 раза ниже, риск развития конечной стадии почечной недостаточности удалось снизить на 58% [37]. Последующее 3-летнее наблюдение за этими пациентами после завершения исследования REIN выявило увеличение протеинурии на 15% и развитие ХПН у 30% больных в группе плацебо, в то время как в группе рамиприла отмечалось дальнейшее снижение уровня протеинурии на 13% ($p=0,003$) [38].

Исследование REIN показало, что у пациентов с недиабетической ХБП применение рамиприла приводит к двукратному снижению темпов прогрессирования ХБП по сравнению с группой плацебо. Примечательно, что наи-

более выраженный эффект рамиприла достигался при высоких исходных уровнях протеинурии [37].

Антипротеинурический эффект малых доз рамиприла подтвержден также в исследовании ATLANTIS (Ace-Inhibitor Trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-Dependent Subjects) у пациентов с диабетической нефропатией на фоне СД 1 типа и МАУ [39].

В России хорошо известен препарат рамиприла Хартил® (EGIS Pharmaceuticals, PLC, Венгрия), биоэквивалентность и терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату которого были показаны в ряде исследований. Так, в частности, терапевтическая эквивалентность доказана в открытом рандомизированном перекрестном сравнительном исследовании у больных с АГ 1–2-й степени и высоким сердечно-сосудистым риском [40].

Современные клинические рекомендации по АГ у взрослых с целью оптимизации лечения всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД < 150/90 мм рт. ст., пациентов ≥ 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендуют комбинацию антигипертензивных препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РААС (иАПФ или БРА) и дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК) или диуретик [7].

Результаты исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension; сравнивалась эффективность двух фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов (иАПФ / тиазидный диуретик гидрохлоротиазид и иАПФ / дигидропиридиновый БКК амлодипин) в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых и почечных событий) [41] продемонстрировали большую эффективность ФК иАПФ/амлодипин. Так, прием ФК иАПФ/амлодипин сопровождался снижением риска прогрессирования ХБП на 48% и сердечно-сосудистой смерти на 38% по сравнению с ФК иАПФ/гидрохлоротиазид.

На основании современных рекомендаций по АГ именно применение ФК антигипертензивных препаратов является приоритетной стратегией уже со старта лечения [7]. Такая комбинация позволяет исключить возможность нерационального сочетания антигипертензивных препаратов, уменьшает вероятность развития побочных эффектов. Сочетание в одной таблетке нескольких антигипертензивных лекарственных средств с разными механизмами действия обуславливает более эффективное снижение АД и позволяет достигнуть целевого уровня АД в большем проценте случаев. Поэтому так называемая «стратегия одной таблетки» позволяет существенно улучшить приверженность пациента лечению.

В Российской Федерации ФК иАПФ рамиприла с дигидропиридиновым БКК амлодипином выпускается в виде препарата Эгипрес® (EGIS, Венгрия). Данная ФК представлена в 4 вариантах сочетания доз: амлодипин 5 мг / рамиприл 5 мг, амлодипин 5 мг / рамиприл 10 мг, амлодипин 10 мг / рамиприл 5 мг, амлодипин 10 мг / рамиприл 10 мг, что позволяет подобрать индивидуальную схему антигипертензивной терапии широкому кругу пациентов.

Эффективность и безопасность данной ФК в условиях реальной клинической практики подтверждены результатами специального исследования RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkó zással Nem járó Adatgyűjtése) [42].

Первичной конечной точкой этого открытого проспективного многоцентрового исследования была оценка эффективности препарата у пациентов с исходным уровнем АД $157,5/91,3 \pm 9,6/7,6$ мм рт. ст., у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии, период наблюдения в исследовании RAMONA составил 4 мес. [42]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния ФК амлодипин/рампиприл на метаболические показатели и приверженность пациентов лечению.

В исследовании приняли участие 9169 пациентов, 6423 из них выполнили протокол исследования [42], в том числе 194 пациента с ХБП. Средний возраст пациентов с ХБП составил $68,52 \pm 1,84$ года, среди них было 109 (56,2%) мужчин. При поражении почек у 71 (5,6%) пациента определялся повышенный уровень сывороточного креатинина, у 117 (9,2%) — МАУ, у 106 (8,3%) — снижение рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м²). Пациентам была назначена ФК амлодипин/рампиприл 5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг, возможна была титрация дозы в зависимости от уровня АД в течение периода наблюдения. У пациентов с ХБП на фоне терапии ФК амлодипин/рампиприл удалось достичь целевых уровней АД к концу 4-го месяца лечения в 52,1% случаев (первичная конечная точка). АД снизилось с $158,04/90,46 \pm 9,97/8,30$ до $130,40/78,59 \pm 7,56/5,75$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), что отражает снижение на $27,64/11,87$ мм рт. ст. к началу 4-го месяца лечения. Через 4 мес. терапии наблюдалось статистически значимое увеличение рСКФ ($p < 0,05$) и уменьшение уровня мочевой кислоты ($p < 0,0001$). Показатель рСКФ статистически значимо увеличился с $46,3 \pm 16,49$ до $49,0 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м². Гиперурикемия статистически значимо снизилась с $360,20 \pm 94,98$ мкмоль/л в начале терапии до $349,70 \pm 97,58$ мкмоль/л к концу периода наблюдения. Переносимость терапии ФК амлодипин/рампиприл у пациентов с ХБП была хорошей, нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, не отмечалось. Эти результаты позволяют сделать вывод о нефропротективном потенциале данной ФК и рекомендовать ее для лечения больных с АГ и ХБП [45].

В целом на фоне применения препарата к концу периода наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 69,8% больных СД и АГ, при этом только 37,5% больных требовалось назначение ФК в максимальных дозах обоих компонентов (10/10 мг). За период наблюдения САД снизилось в среднем на 28 мм рт. ст., а ДАД — на 12 мм рт. ст. Снижение АД сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений (с $78,0 \pm 8,4$ в 1 мин (1-й визит) до $72,9 \pm 6,02$ в 1 мин (заключительный 3-й визит через 4 нед.) на $5,1 \pm 7,51$ в 1 мин ($p < 0,0001$) [42].

Результаты исследования подтвердили эффективное гипотензивное действие различных доз препарата Эгипрес® у пациентов, относящихся к категории больных высокого сердечно-сосудистого риска. При этом терапия ФК амлодипин/рампиприл продемонстрировала хорошую переносимость и положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Так, в ходе исследования отмечено статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение уровня общего холестерина с $5,30 \pm 1,13$ до $5,10 \pm 0,83$ ммоль/л, липопротеинов низкой плотности (исходно $3,13 \pm 0,93$ ммоль/л, через 4 мес. $2,98 \pm 0,93$ ммоль/л) и повышение уровня липопротеинов высокой плотности с $1,32 \pm 0,55$ до $1,46 \pm 0,61$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Положительное влияние на углеводный обмен выражалось в статистически значимом ($p < 0,0001$) снижении уровня глюкозы натощак: с $6,11 \pm 1,71$ до $5,93 \pm 1,34$ ммоль/л. Необходимо отметить, что АГ, гипергликемия, гиперлипидемия и гиперурикемия являются самостоятельными факторами, повреждающими почки и способствующими развитию ХБП. Модификация всех этих факторов риска на фоне приема ФК амлодипин/рампиприл свидетельствует о выраженном органопротективном эффекте препарата [42].

Таким образом, результаты исследования RAMONA продемонстрировали патогенетически обусловленную целесообразность назначения ФК амлодипин/рампиприл для лечения широкого круга больных, в том числе пациентов с АГ и ХБП, АГ и метаболическим синдромом. Данная ФК антигипертензивных препаратов обладает высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности и является препаратом первого выбора при лечении больных высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание АГ и ХБП у пациентов определяет высокий риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений. Пациентам с высоким риском осложнений в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов для достижения целевого уровня АД и улучшения прогноза, предпочтительно в одной таблетке. Первыми препаратами выбора являются блокаторы РААС, в том числе иАПФ, обладающие доказанными антигипертензивным и нефропротективным эффектами. В качестве второго препарата, с учетом доказанных преимуществ, показано использование БКК. ФК блокатор РААС / БКК позволяет эффективно контролировать АД, обеспечивая органопротективное действие, что благоприятно сказывается на прогнозе, характеризуясь при этом благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью. ▲

Литература

1. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.04.2022). [Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (access date: 07.04.2022) (in Russ.).]
2. Kovesdy C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022;12(1):7–11. DOI: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
3. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R. et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(11):1803–1805. DOI: 10.1093/ndt/gfz174.
4. Murphy D., McCulloch C.E., Lin F. et al. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med*. 2016;165(7):473–481. DOI: 10.7326/M16-0273.
5. Rhee C.M., Kovesdy C.P. Epidemiology: Spotlight on CKD deaths — increasing mortality worldwide. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(4):199–200. DOI: 10.1038/nrneph.2015.25.
6. Foreman K.J., Marquez N., Dolgert A. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–2090. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия

- и профилактика. 2014;13(6):4–11. [Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
9. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;4:4–14. [Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Shalnova S.A. et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
10. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
11. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010;31(7):883–891. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp546.
12. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T.W. et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens*. 2012;30(10):1928–1936. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328356c579.
13. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30(6):1056–1064. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283525715.
14. Clase C.M., Garg A.X., Kiberd B.A. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338–1349. DOI: 10.1097/01.asn.0000013291.78621.26.
15. McCullough P.A., Li S., Jurkovic T.C. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4 Suppl 2):S38–S45. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.017.
16. Sarafidis P.A., Li S., Chen S.C. et al. Hypertension awareness, treatment, and control in chronic kidney disease. *Am J Med*. 2008;121(4):332–340. DOI: 10.1016/j.amjmed.2007.11.025.
17. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Ишина Т.И. и др. Непропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача. Российский кардиологический журнал. 2018;12(1):107–118. [Podzolkov V.I., Bragina A.E., Ishina T.I. et al. Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12(1):107–118 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
19. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012;16(1):89–115. [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. et al. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(1):89–115 (in Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
20. Karalliedde J., Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2004;17(10):986–993. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.010.
21. Pedrinelli R., Dell’Omo G., Di Bello V. et al. Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16(2):79–89. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001316.
22. Klausen K.P., Scharling H., Jensen J.S. Very low level of microalbuminuria is associated with increased risk of death in subjects with cardiovascular or cerebrovascular diseases. *J Intern Med*. 2006;260(3):231–237. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01679.x.
23. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Executive summary (Electronic resource.) URL: https://kidneyfoundation.cachefly.net/professionals/KDOQI/guidelines_bp/executive_summary.htm (access date: 20.03.2022).
24. 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;355(9200):253–259. Erratum in: *Lancet* 2000 Sep 2;356(9232):860. PMID: 10675071.
25. Rein P., Boehnel C., Saely C. et al. Albuminuria is associated with angiographically determined coronary atherosclerosis both in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic individuals. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(17–18):A29–A29.
26. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M.H. et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med*. 2003;139(11):901–906. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00008.
27. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3S):S1–S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. DOI: 10.1038/kisup.2012.46.
30. SPRINT Research Group, Wright J.T. Jr., Williamson J.D. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.
31. Stergiou G.S., Palatini P., Parati G. et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021;39(7):1293–1302. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002843.
32. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(16):1454–1470. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.06.003.
33. 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.
34. Williams B., Gosse P., Lowe L. et al. The prospective, randomized investigation of the safety and efficacy of telmisartan versus ramipril using ambulatory blood pressure monitoring (PRISMA I). *J Hypertens*. 2006;24(1):193–200. DOI: 10.1097/01.hjh.0000194364.11516.ab.
35. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA*. 2001;286(15):1882–1885. DOI: 10.1001/jama.286.15.1882.
36. Gerstein H.C. Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S82–S85. DOI: 10.1002/dmrr.285.
37. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349:1857–1863. PMID: 9217756.
38. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy*. *Lancet*. 1998;352(9136):1252–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04433-x.
39. O’Hare P., Bilbous R., Mitchell T. et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2000;23(12):1823–1829. DOI: 10.2337/diacare.23.12.1823.
40. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных с артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(1):20–28. [Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Dmitrieva N.A., et al. Comparison of new generic and original ramipril in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010;6(1):20–28 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-1-20-28.
41. 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;375(9721):1173–1181. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
42. Tomcsany J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MO nitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*. 2013;17(2):49–96.



АД $\geq 150/90$
мм рт. ст.

Эгипрес®
амлодипин + рамирил



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамирил. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамирила, 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: рамирила и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамирилом 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. Висцеральная почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемодиализация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алiskiren, у пациентов с нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Аллергический пилоростеноз 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 (подкожные и стоп), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «легкости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; **Общие нарушения:** боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09B04

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата