

Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертонией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай)

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней²

В. Н. Буторов, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

А. И. Кочетков, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case)

O.D. Ostroumova, V.N. Butorov, A.I. Kochetkov

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертония является одним из наиболее значимых модифицируемых факторов риска возникновения инсульта. В статье приведен клинический пример использования фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» в реальной клинической практике у пациента, страдающего артериальной гипертонией, протекающей с дислипидемией, гиперурикемией, микроальбуминурией. Показана высокая антигипертензивная активность фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл». Представлен литературный обзор благоприятного влияния амлодипина и лизиноприла на риск возникновения инсульта, а также благоприятное влияние данной комбинации препаратов на течение хронической болезни почек, развивающейся у пациентов с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, инсульт, профилактика инсульта, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, амлодипин, рамиприл.

Summary

Arterial hypertension is one of the most significant modifiable risk factors for stroke. The article provides a clinical example of using a fixed combination of amlodipine + ramipril in real clinical practice in a patient suffering from arterial hypertension, occurring with dyslipidemia, hyperuricemia, microalbuminuria. High antihypertensive activity of a fixed combination of amlodipine + ramipril was shown. A literature review of the beneficial effect of amlodipine and lisinopril on the risk of stroke, as well as the beneficial effect of this combination of drugs on the course of chronic kidney disease developing in patients with arterial hypertension, is presented.

Key words: arterial hypertension, stroke, stroke prevention, antihypertensive therapy, single-pill combinations of antihypertensive drugs, amlodipine, ramipril.

Артериальная гипертония (АГ) является наиболее частой причиной развития инсульта в России. По количеству инсультов на 100 тысяч человек Россия занимает второе, а по смертности от инсульта – третье место в мире [1]. Ежегодно в стране регистрируется более 450 тысяч новых случаев инсульта, при этом 200 тысяч больных (44,4%) ежегодно умирают [2]. При этом имеется прямая связь между уровнем систолического артериального давления (АД) и развитием инсульта [3]. В свою очередь, эффективная антигипертензивная терапия (АГТ) снижает риск развития инсульта. Известно, что снижение систолического АД даже на 2 мм рт. ст. уменьшает риск фатального инсульта на 10% [4]. Среди используемых антигипертензивных препаратов (АГП) наиболее выраженным профилактическим действием в плане снижения риска коронарных и цереброваскулярных осложнений обладают антагонисты кальция и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [5].

В 2018 году был опубликован новый пересмотр европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ, а в 2019 году – новая редакция российских клинических рекомендаций по АГ [6, 7]. В обоих документах постулируется

необходимость начала проведения АГТ большинству пациентов с назначения комбинации двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем в виде фиксированных комбинаций (ФК), принцип применения которых теперь именуется экспертами как «стратегия одной таблетки». Помимо этого, в рассматриваемых рекомендациях [6, 7] особый акцент сделан на приверженность пациентов к лечению. В частности, подчеркивается, что низкая приверженность больного к АГП в дополнение к бездействию лечащего врача в ситуации, когда целевое АД не достигнуто, представляет собой наиболее частую причину отсутствия должного контроля АД. Доказано, что плохая приверженность к АГТ тесно ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска [6]. Существуют различные тактики повышения приверженности к АГП, одной из которых является уменьшение количества принимаемых таблеток. Так, при необходимости приема одной таблетки неприверженность к терапии встречается приблизительно в 10% случаев, при назначении двух таблеток этот показатель увеличивается до 20%, трех – до 40%, а частичное или полное отсутствие приверженности наблюдается в ситуации, если пациент получает пять и более таблеток [6]. С учетом

Таблица 1
Биохимический анализ крови пациента Г., 62 лет

Показатель	Значение	Норма
Креатинкиназа, ед./л	154,0	У мужчин: до 171
Креатинкиназа-MB, ед./л	12,4	До 24
АСТ ед./л	22,0	У мужчин: до 35
АЛТ, ед./л	18,2	У мужчин: до 45
ЩФ, ед./л	56,0	30–120
ГГТ, ед./л	34,5	У мужчин: до 55
ЛДГ, ед./л	168,5	250
Общий белок, г/л	79,2	66–87
Общий билирубин, мкмоль/л	11,3	5,0–21
Мочевая кислота, мкмоль/л	566,2	У мужчин: 208–428
Мочевина, ммоль/л	6,2	2,8–8,0
Креатинин, мкмоль/л	117,1	У мужчин: 70–120
Глюкоза, ммоль/л	7,86	3,9–6,1
Гликированный гемоглобин, %	7,1	До 7,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,06	До 6,2
Триглицериды, ммоль/л	3,85	До 2,3
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,12	0,9–2,0
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,57	До 3,3
Калий, ммоль/л	4,38	3,5–5,1
Натрий, ммоль/л	138,8	136–145
C-реактивный белок, мг/л	1,4	До 5

вышеизложенного, создание ФК АГП служит эффективным методом повышения приверженности больных к АГТ, способствует достижению целевых цифр АД и улучшению его контроля, а также в итоге позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений, в частности инсульта, и уменьшить показатели смертности населения.

Другим преимуществом ФК, по сравнению с использованием свободных комбинаций, является, как правило, изначальная рациональность сочетания АГП в составе одной таблетки, позволяющая в наибольшей степени повысить эффективность достижения и поддержания целевого уровня АД, а также уменьшить количество потенциальных нежелательных лекарственных реакций и уровень неблагоприятного межлекарственного взаимодействия [8].

Приводим собственное наблюдение, иллюстрирующее высокую антигипертензивную эффективность ФК АГП «амлодипин + рамиприл» (препарат Эгипрес, Egis, Венгрия) у пациента с АГ, дислипидемией, гиперурикемией и нарушением функции почек, что позволяет рассматривать ее как комбинацию первого выбора для профилактики инсульта.

Клинический случай

Пациент Г., 62 лет, работник железнодорожного транспорта.

Жалобы на момент обращения на головные боли давящего характера преимущественно в вечернее время. При самостоятельном измерении АД в момент возникновения головной боли отмечается повышения АД до 160–170 / 90–95 мм рт. ст.

Анамнез заболевания. На протяжении последних 5 лет отмечает возникновение головной боли при повышении АД при эпизодических самостоятельных его измерениях. Не обследовался, поэтому регулярной АГТ не получал. Эпизодически при повышении АД самостоятельно

принимал каптоприл по 25 мг. Со слов пациента, существенного эффекта от данного лечения не наблюдал, сохранялись повышенные цифры АД. Ухудшение самочувствия возникло в течение месяца до поступления в больницу, когда стали появляться сильные давящие, иногда пульсирующие головные боли после физического переутомления, а также после психоэмоциональных нагрузок, снизилась способность к концентрации внимания. При самостоятельном измерении АД в утренние и вечерние часы составляло около 160–170 / 90–95 мм рт. ст., пульс – 60–64 уд./мин.

Анамнез жизни. Перенесенные заболевания: в детском возрасте – детские инфекционные заболевания, в зрелом – операция аппендэктомии по поводу острого аппендицита. Женат, имеет двух взрослых детей. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит в течение 20 лет по 10–15 сигарет в день, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональные вредности отрицает, работает монтером путей. Наследственность не отягощена.

При объективном осмотре состояние удовлетворительное. Рост – 167 см, вес – 84 кг. Индекс массы тела – 29,3 кг/м², окружность талии – 96 см. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Отеков нет. Частота дыханий – 17 ед./мин. При перкуссии – над всей поверхностью легких ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Пульс – 62 уд./мин., ритмичный. АД на правой руке в положении сидя – 164/92 мм рт. ст. АД на левой руке в положении сидя – 166/94 мм рт. ст. Левая граница относительной тупости сердца – на уровне левой срединно-ключичной линии в пятом межреберье, правая – по правому краю грудины, верхняя – на уровне III ребра. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания – отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Клинический анализ крови – без особенностей. Общий анализ мочи – без особенностей. Биохимический анализ крови: см. табл. 1. Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле CKD-EPI – 57 мл/мин./1,73м². Электрокардиограмма пациента представлена на рис. 1. Ритм – синусовый с ЧСС 54 уд./мин. Горизонтальное положение электрической оси сердца. Интервал P–Q равен 0,164 (норма: 0,12–0,20). Интервал QRS равен 0,106 (норма: до 0,11). Интервал QTк равен 0,472. Признаки гипертрофии левого желудочка.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле CKD-EPI, составляла 57 мл/мин./1,73м², что соответствует стадии IIIа хронической болезни почек (ХБП).

Эхокардиография (рис. 2 и 3). Рост – 167 см, масса тела – 84 кг. Площадь поверхности тела – 1,93 м² (Du Bois). Режимы: 2D, М, доплер (импульсный, постоянный, цветовой, тканевый). Морфологические и гемодинамические параметры: аорта – корень 3,6 см, стенки уплотнены; аортальный клапан трехстворчатый, створки уплотнены. Сепарация АК – 2,1 см, PG_{max} на АК – 9,1 мм рт. ст., V_{ВТЛЖ} – N м/с. Аортальная регургитация не выявлена. Левое предсердие – 3,7 см, объем – 57 мл; индекс объема ЛП – 29,5 мл/м². Правое предсердие: 5,1 × 3,4 см. Левый желудочек: КДР – 5,0 см, КДО – 145 мл, КСО – 54 мл,



Рисунок 1. ЭКГ пациента Г., 62 лет, при поступлении.

УО – 91 мл, ФВ – 63 % (mod. Simpson). Толщина миокарда ЛЖ: ТМЖП – 1,5 см, ТЗСЛЖ – 1,3 см; иММЛЖ (ASE) – 153,0 г/м², ИОТ – 0,52. Зоны нарушения локальной сократимости не выявлены. Правый желудочек: передне-задний размер – 3,5 см, стенка правого желудочка – 0,47 см. Митральный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе PG_{max} на МК – N мм рт. ст. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальный клапан: створки уплотнены, движение в противофазе. PG_{max} на ТК – N мм рт. ст. Трикуспидальная регургитация I степени, систолическое давление в ЛА – 24 мм рт. ст. Легочная артерия не расширена, PG_{max} на ЛА – N мм рт. ст. Легочная регургитация 0-й степени. Диастолическая функция ЛЖ: дисфункция I стадии. Диаметр нижней полой вены – 1,7 см, индекс коллабироваия – более 50 %. Перикард без особенностей.

Заключение. Полости сердца не расширены. Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Глобальная систолическая функция ЛЖ сохранена (ФВ – 63 %). Зон нарушения локальной сократимости миокарда не выявлено. Митральная регургитация I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Диастолическая дисфункция ЛЖ I стадии. Признаков легочной гипертензии не выявлено (СДЛА – 24 мм рт. ст.)

На рис. 4 представлены результаты триплексного сканирования сонных артерий. Выявлена атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет внутренней сонной артерии на 46 %.

Результаты суточного мониторингирования АД до лечения представлены на рис. 5.

Заключение. Днем: среднеинтегральное САД – 130,1 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 88,4 мм рт. ст.; макс. САД – 174 мм рт. ст. в 19:18; макс. ДАД – 109 мм рт. ст. в 19:23; САД – 104 мм рт. ст. в 12:23; ДАД – 72 мм рт. ст. в 14:55; вариабельность САД повышена (норма: меньше 15,5); вариабельность ДАД в норме (норма: меньше 13,3); нагрузка давлением САД повышена на 24,5 % (норма: меньше 20); нагрузка давлением ДАД повышена на 52,7 % (норма: меньше 15).

Ночью: среднеинтегральное САД – 119,7 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 76,6 мм рт. ст.; макс. САД – 160 мм рт. ст. в 22:37; макс. ДАД – 91 мм рт. ст. в 22:37; САД – 107 мм рт. ст. в 03:25; ДАД – 59 мм рт. ст. в 23:13;

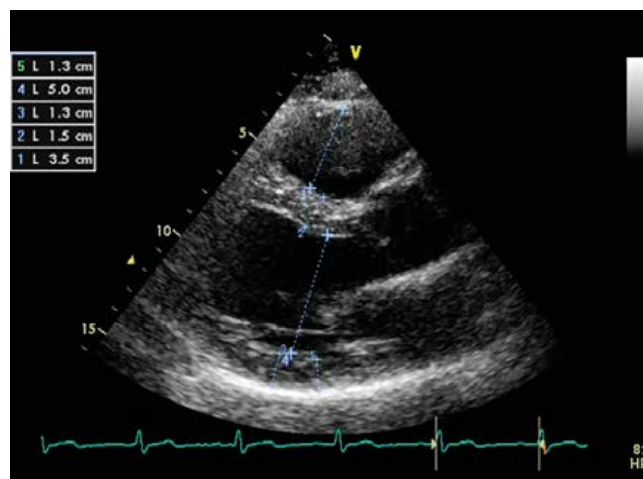


Рисунок 2. Эхокардиограмма пациента Г., 62 лет. Парастеральная позиция, длинная ось левого желудочка. Измерены передне-задний размер правого желудочка (1L), толщина межжелудочковой перегородки (2L), задней стенки левого желудочка (3L и 5L) и конечно-диастолический размер левого желудочка (4L).

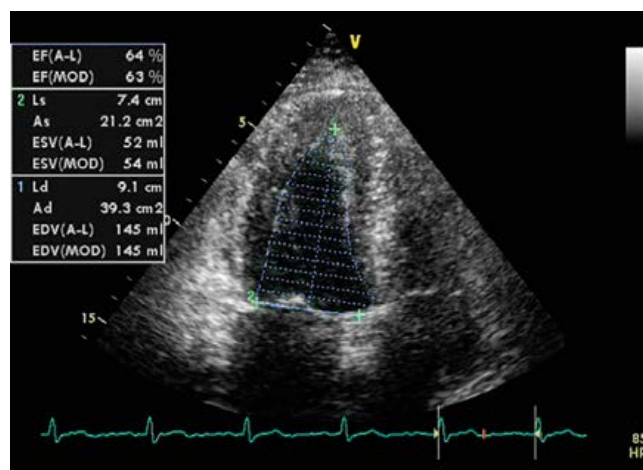


Рисунок 3. Эхокардиограмма пациента Г., 62 лет. Апикальный доступ, четырехкамерная позиция, фракция выброса левого желудочка.

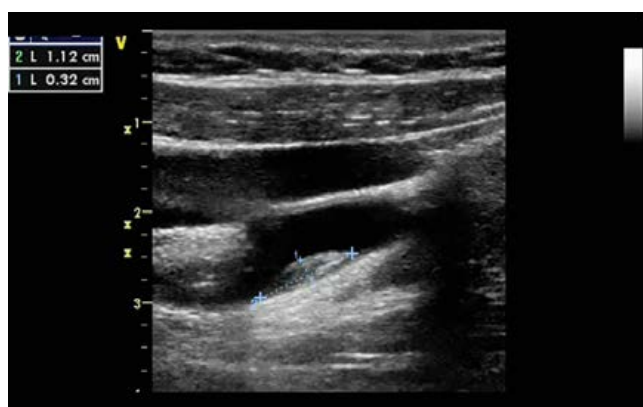


Рисунок 4. Результаты триплексного сканирования экстракраниальных артерий пациента Г., 62 лет. Атеросклеротическая бляшка в области каротидной бифуркации слева.

вариабельность САД повышена (норма: меньше 14,8); вариабельность ДАД в норме (норма: меньше 11,3); нагрузка давлением САД повышена на 41,7 % (норма: меньше 10). Нагрузка давлением ДАД повышена на 76,9 % (норма: меньше 10); суточный индекс – недостаточное снижение АД ночью – non-dipper.

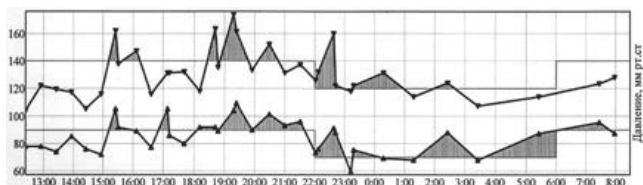


Рисунок 5. Результаты суточного мониторингирования АД пациента Г., 62 лет, до лечения.

Состояние пациента расценено как гипертоническая болезнь II стадии (поражение органов мишеней – гипертрофия левого желудочка [ГЛЖ] и поражение почек), 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений – 3 (высокий). Кроме того, обращает на себя внимание наличие у пациента сопутствующей дислипидемии, гиперурикемии и наличие хронической болезни почек стадии IIIa, которая развилась на фоне гипертонической болезни. Согласно европейским и отечественным рекомендациям по лечению артериальной гипертензии [2, 6], пациенту в качестве стартовой терапии назначена двухкомпонентная комбинированная терапия. Выбрана ФК амлодипина с рамиприлом в дозе 5 и 10 мг соответственно. Пациент получал препарат Эгипрес (амлодипина 5 мг + рамиприла 10 мг, Egis, Венгрия).

Выбор комбинации был обусловлен наличием у каждого из компонентов высокой антигипертензивной эффективности, наличием кардиопротективных эффектов (регресс ГЛЖ), нефропротективного эффекта рамиприла, в том числе и при недиабетической нефропатии, данных доказательной медицины о снижении сердечно-сосудистого риска, в том числе риска инсульта, как на фоне лечения рамиприлом, так и на фоне терапии амлодипином. Также учитывали данные доказательной медицины о влиянии гиперурикемии на сердечно-сосудистый риск и наличие у ФК «амлодипин + рамиприл» способности снижать уровень мочевой кислоты согласно результатам ее исследования.

Кроме антигипертензивной терапии, пациенту был назначен розувастатин в дозе 10 мг раз в сутки. Лечение в стационаре продолжалось в течение 2 недель. На фоне лечения отмечалось улучшение самочувствия пациента: исчезли головные боли, прекратилось головокружение. Это было связано со снижением артериального давления до целевого уровня. При разовом измерении АД в условиях кардиологического отделения отмечалось ежедневное снижение уровня систолического АД в первые дни лечения на 6–8 мм рт. ст. с достижением целевого уровня АД на 10–14-й день лечения. Повторное суточное мониторирование АД, выполненное через 12 дней от начала лечения, выявило его снижение до целевых цифр (рис. 6).

Основные результаты мониторингирования АД. Дневные часы (07:00–23:00): среднеинтегральное САД – 126,7 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 82,1 мм рт. ст.; наибольшее САД – 138,0 мм рт. ст.; наибольшее ДАД – 94,0 мм рт. ст.; наименьшее САД – 106,0 мм рт. ст.; наименьшее ДАД – 66,0 мм рт. ст.

Ночные часы (23:00–07:00): среднеинтегральное САД – 118,3 мм рт. ст.; среднеинтегральное ДАД – 73,9 мм рт. ст.; наибольшее САД – 127,0 мм рт. ст.; наибольшее ДАД – 85,0 мм рт. ст.; наименьшее САД – 118,0 мм рт. ст.; наименьшее ДАД – 66,0, мм рт. ст.

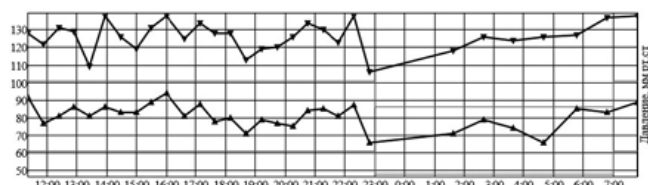


Рисунок 6. Результаты суточного мониторингирования АД пациента Г., 62 лет, на фоне лечения ФК «амлодипин + рамиприл».

Результаты суточного мониторингирования АД до и на фоне лечения представлены также в табл. 2.

Повторное исследование уровня креатинина выявило его снижение до 107,4 мкмоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI, увеличилась и составила 63 мл/мин./1,73 м².

В течение периода лечения в стационаре наблюдалась хорошая переносимость назначенной ФК. Побочных явлений не отмечено. Пациенту было рекомендовано продолжить прием ФК «амлодипин + рамиприл» и розувастатина в амбулаторных условиях.

Обсуждение

Согласно новым рекомендациям по АГ [6, 7], в отсутствии особых клинических ситуаций на старте лечения в виде ФК наиболее предпочтительно использовать блокатор РААС (ИАПФ или блокатор рецептора ангиотензина II) в сочетании с дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК) или диуретиком. В последние годы благодаря результатам исследований ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm) [9] и ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [10] ФК ИАПФ и АК широко применяются в клинической практике. Так, в исследовании ASCOT-BPLA [9] применение амлодипина ± ИАПФ сопровождалось статистически значимым снижением риска развития инсульта по сравнению с лечением атенололом ± тиазидным диуретиком (отношение рисков [ОР] = 0,77; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,66–0,89; $p = 0,0003$). В свою очередь, в исследовании HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) было показано, что применение ИАПФ рамиприла снижает риск развития инсульта на 32 % ($p < 0,001$), в том числе ишемического инсульта – на 36 %, геморрагического – на 26 %, фатального инсульта – на 61 % и нефатального инсульта – на 24 %. [11]. При этом смерть от всех причин снижалась на 26 % ($p < 0,001$) [11]. Таким образом, представляется, что комбинация амлодипина с рамиприлом является высокоэффективной не только для предупреждения развития инсульта, но и для снижения сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, в исследовании J. Tomscany с соавт. [12] было показано, что комбинированное назначение амлодипина с рамиприлом сопровождалось дополнительными позитивными эффектами: улучшались показатели липидного обмена, увеличивалась СКФ. У описываемого нами пациента также произошло увеличение СКФ. В последние годы появились работы, указывающие на тесную связь наличия ХБП с развитием неврологических расстройств, в том числе инсульта [13, 14]. В этой связи при выборе антигипертензивной терапии очень

важно учитывать влияние антигипертензивных препаратов на СКФ и микроальбуминурию, поскольку это имеет значение не только для профилактики развития терминальных стадий ХБП, но и для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инсульта [6, 7]. Безусловно, рамирил обладает выраженными нефропротективными свойствами. Так, по данным исследования REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy) [15], у пациентов с недиабетической нефропатией терапия рамирилом сопровождалась не только выраженным антигипертензивным эффектом, но и приводила к статистически значимому снижению протеинурии на 13%, тогда как в группе контроля протеинурия повысилась на 15%. При этом у пациентов с недиабетической нефропатией и протеинурией в группе рамирила на 30% реже наблюдалось прогрессирование ХБП [15].

У нашего пациента выявлена значительная ГЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 1,5 см, толщина задней стенки левого желудочка – 1,3 см; индекс массы миокарда левого желудочка – 153,0 г/м²). По данным P. Verdecchia *et al.* [16], у пациентов с эссенциальной АГ без исходных цереброваскулярных нарушений наличие ГЛЖ ассоциируется с повышением риска инсульта и ТИА вне зависимости от величины АД и наличия других факторов риска ($p < 0,001$ для обоих видов ишемических цереброваскулярных событий). По данным исследования LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) [17], при одинаковом снижении АД в двух группах лечения (пациенты получали β -блокатор атенолол или блокатор РААС), частота инсульта была на 25,8% ниже ($p = 0,0006$) в группе больных, получавших лечение блокатором РААС, чем в группе лечения атенололом, при сопоставимом снижении уровня АД. При этом у пациентов, получавших лечение блокатором РААС, ГЛЖ уменьшилась относительно исходной в существенно большей степени, чем у пациентов, получавших атенолол (соответственно на 10,2 и 4,4%; $p < 0,0001$) [17]. Установлено, что среди основных классов антигипертензивных препаратов в наибольшей степени уменьшают массу миокарда левого желудочка ИАПФ блокаторы рецепторов к ангиотензину II и АК [18]. Каждый из составных компонентов выбранной нами ФК Эгипресс (рамирил и амлодипин) способен вызывать регресс ГЛЖ. В исследовании RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation study) [19] было показано, что на фоне лечения рамирилом ИМЛЖ снижался статистически значимо больше, чем на фоне лечения атенололом ($p < 0,001$) [19]. Аналогичное влияние на массу миокарда левого желудочка выявлено и у амлодипина (исследование TOMHS – Treatment of Mild Hypertension Study) [20].

У нашего больного выявлена атеросклеротическая бляшка, суживающая просвет в области каротидной бифуркации на 46%. Известно, что применение некоторых антигипертензивных препаратов способно замедлить прогрессирование атеросклероза. Рамирил обладает доказанным антиатерогенным действием. Так, в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E) [21], в котором с помощью ультразвукового исследования сонных артерий оценивали прогрессирование каротидного атеросклероза,

Таблица 2
Результаты суточного мониторингирования АД пациента Г., 62 лет, до и на фоне лечения ФК «амлодипин 5 мг + рамирил 10 мг»

Показатель	До лечения, мм рт. ст.	На фоне лечения, мм рт. ст.
Дневные часы (07:00–23:00)		
Среднеинтегральное САД	130,1	126,7
Среднеинтегральное ДАД	88,4	82,1
Максимальное САД	174,3	138,0
Максимальное ДАД	109,6	94,0
Минимальное САД	104,1	106,0
Минимальное ДАД	72,3	66,3
Ночные часы (23:00–07:00)		
Среднеинтегральное САД	121,7	118,3
Среднеинтегральное ДАД	76,6	73,9
Максимальное САД	160,1	127,0
Максимальное ДАД	91,0	85,0
Минимальное САД	119,0	117,0
Минимальное ДАД	78,2	66,0

обнаружено, что средняя скорость увеличения максимальной толщины интимы-медии сонной артерии в группе рамирила была значительно меньше, чем в группе плацебо (соответственно 0,0137 и 0,0217 мм в год; $p = 0,033$). Схожее антиатерогенное действие обнаружено и у амлодипина. Так, в исследовании PREVENT (The Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [22], в ходе которого оценивалось изменение степени атеросклеротического поражения сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) на фоне назначения амлодипина или плацебо, отмечено, что в группе амлодипина наблюдалось даже некоторое уменьшение толщины комплекса интима-медиа (на 0,046 мм), а в группе плацебо выявлено существенное ее увеличение (на 0,011 мм) [22]. В настоящее время доказана корреляция толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с риском развития инсульта и инфаркта миокарда [23].

В европейской рекомендации по диагностике и лечению гипертонии 2018 года [9] повышенный уровень мочевой кислоты впервые включен в факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений АГ, в том числе и инсульта. Взаимосвязь уровня мочевой кислоты с риском инсульта выявлена в ряде исследований, в частности SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program) [24], у пожилых больных с изолированной систолической АГ, а также с сахарным диабетом [25]. В исследовании CORD (Comparing recommended doses of angiotensin receptor blockers and ACE inhibitors) [26] изучалось влияние рамирила и лозартана на уровень мочевой кислоты. Лечение рамирилом сопровождалось даже более выраженным снижением уровня мочевой кислоты, чем лечение лозартаном (соответственно $324,8 \pm 81,4$ до $318,9 \pm 79,9$ ммоль/л; $p < 0,001$).

Безусловно, крайне важной для снижения риска инсульта является высокая антигипертензивная эффективность выбранных схем фармакотерапии, обеспечивающих достижение целевого уровня АД (у нашего пациента, согласно действующим рекомендациям, он должен составлять 130–139 / 70–79 мм рт. ст. [6, 7]. На фоне лечения ФК Эгипресс у нашего пациента достигнуты целевые уровни

АД по рутинному измерению и отмечена нормализация среднедневного и средненочного САД и ДАД согласно результатам суточного мониторинга АД. Высокая антигипертензивная эффективность ФК Эгипрес выявлена, в частности, в крупном открытом многоцентровом проспективном исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) [12]. В исследовании приняли участие 6423 больных (55 % мужчин, 45 % женщин; средний возраст – 64,2 ± 10,1 года, средняя продолжительность АГ – 12,7 ± 8,4 года; сопутствующая ГЛЖ выявлена в 32,5 % случаев). На фоне приема ФК рамиприла и амлодипина отмечалось статистически значимое снижение как систолического (с 157,3 ± 9,7 до 130,9 ± 8,8 мм рт. ст.; $p < 0,05$), так и диастолического (с 91,2 ± 5,3 до 79,4 ± 8,3 мм рт. ст.; $p < 0,05$) АД.

Среди 6423 больных в исследовании RAMONA у 194 пациентов была сопутствующая ХБП. И в этой подгруппе больных зафиксировано выраженное антигипертензивное действие ФК рамиприла и амлодипина. Так, антигипертензивная эффективность данной ФК не отличалась от таковой в общей выборке – целевые уровни АД за 4 месяца были достигнуты у 52,1 % больных. В этой подгруппе систолическое АД снизилось с 158,04 ± 9,97 до 130,40 ± 7,65 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), а диастолическое – с 90,46 ± 8,30 до 78,59 ± 5,75 мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При этом отмечалось статистически значимое улучшение почечной функции на фоне лечения, оцениваемое по расчетной СКФ: с 46,30 ± 1,49 до 49,00 ± 19,58 мл/мин./1,73 м² ($p < 0,05$).

В 2020 году вышли новые рекомендации, одобренные Минздравом России по лечению артериальной гипертензии [28]. В них особо подчеркивается, что назначение фиксированных комбинаций блокатора кальциевых каналов и иАПФ в качестве терапии первой линии показано пациентам с неосложненной АГ, АГ с любым поражением органов-мишеней, пациентам с цереброваскулярной болезнью, больным с сахарным диабетом, хронической болезнью почек и заболеваниями периферических артерий уже со 150/90 мм рт. ст. [28]. Этим требованиям, безусловно, отвечает фиксированная комбинация «амлодипин + рамиприл» (препарат Эгипрес).

Нам представляется, что приведенный случай лечения пациента наглядно иллюстрирует высокую антигипертензивную активность фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» (Эгипрес), ее безопасность и благоприятное влияние на функцию почек. Ее дополнительные кардио-, нефро- и ангиопротективные свойства также хорошо известны. Следовательно, ФК «амлодипин + рамиприл» может рассматриваться в качестве комбинации первого выбора для лечения АГ и профилактики инсульта у широкого круга пациентов.

Список литературы

1. В. И. Скворцова, И. М. Шестова, Е. П. Кокорина и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2018, 12 (3): 5–12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3/1.

Для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамиприл» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). *Медицинский алфавит*. 2020; (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

2. Шальнова С. А., Деев А. Д., Оганов Р. Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (1): 4–9.
3. Hoy WE, Hughson M. D., Bertram J. F. et al. Nephron number, hypertension, renal disease and renal failure / *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 2557–2564
4. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
5. Law MR, Morris JK, Wald NJ. *BMJ*. 2009 May 19; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W et al.; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
7. Chazova I. E., Zhernakova Yu. V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179 (In Russ.) [Чазова И. Е., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16 (1): 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179].
8. С. В. Недогода, Е. В. Чумачек, А. А. Ледеява, В. В. Цома и др. Оптимизация контроля артериального давления, органопротекция и метаболические нарушения с помощью фиксированной комбинации пириндоприла и индапамид у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*, 2016, 56: 3.
9. Dahlöf B., Sever P. S., Poulter N. R. et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736 (05)67185–1.
10. Jamerson K., Weber M. A., Bakris G. L. et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008; 359 (23): 2417–2428. DOI: 10.1056/NEJMoa0806182.
11. HOPE-study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). Peter Sleight. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
12. Tomcsany J., et al. RAMONA study. Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013; 17 (2): 49–96.
13. Arnold J, Sims D and Ferro CJ. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease. *Clin*. 2016; 9: 29–38. DOI: 10.1093/cjky/sfv136.
14. Синюхин Б. Н., Рабинович Э. З., Соколов М. А., Сивков А. В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017, № 2, с. 92–101.
15. Ramipril Efficiency in Nephropathy study (REIN study). P. Ruggenenti, et al. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
16. Verdecchia P, Porcellati C, Rebollo G, et al. Left Ventricular Hypertrophy as an Independent Predictor of Acute Cerebrovascular Events in Essential Hypertension. *(Circulation)* 2001; 104: 2039–2044.
17. LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study). Dahlöf B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol / *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
18. Klingbeil AU, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41–46.
19. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, dal Palu C, et al. on behalf of the RACE Study Group: ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular hypertrophy in hypertension: results of the RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–1334.
20. Elmer P. J., Grimm R. Jr, Laing B, Grandits G, Svendsen K, Van Heel N, Betz E, Raines J, Link M, Stamler J, et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Prev Med*. 1995 Jul; 24 (4): 378–88.
21. Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E (SECURE). Lonn E. M., Yusuf S., Dzavik V., Doris C. I., Yi Q., Smith S., Moore-Cox A., Bosch J., Riley W. A., Teo K. K. от исследователей SECURE. *Circulation* 2001; 103: 919–925.
22. PREVENT Study. Pitt B., Byington R. P., Furberg C. D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *PREVENT Investigators*. *Circulation*, 2000; 102: 1503–1510.
23. О. В. Гайсенко, С. Ю. Марцевич. Толщина интима-медиа – предиктор выявления ишемической болезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий. *Клиницист*, № 4, 2011, с. 5–9.
24. Franse LV, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149–54.
25. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T. et al. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635–9.
26. J. Spinar, J. Vitovec, M. Soucek, L. Dusek, T. Pavlik for CORD Study. Masarik University, Medical Faculty, Brno, the Czech Republic) Comparing recommended doses of angiotensin receptor blockers and ACE inhibitors (CORD Study). *Vnitř Lek.*, 2009, May; 55 (5): 481–488.
27. Corrao G, Parodi A, Zamboni A et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens* 2010; 28: 1584–90.
28. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых МКБ 10: I10/I11/I12/I13/I15. Год утверждения (частота пересмотра): 2020 ID: KP62. Профессиональные ассоциации. Российское кардиологическое общество. Одобрено научно-практическим советом Минздрава РФ.

For citation: Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alphabet*. 2020; (7): 5–10 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

