

Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла

Алексей Иванович Кочетков¹, Светлана Владимировна Батюкина¹,
Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Марианна Юрьевна Назранова²,
Василий Николаевич Буторов¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Инсульт остается одной из ведущих причин смертности и инвалидизации как во всем мире, так и в Российской Федерации. Острое нарушение мозгового кровообращения имеет множество факторов риска своего развития, среди них важнейшим является артериальная гипертензия (АГ), которая предрасполагает к возникновению инсульта посредством прямого воздействия повышенного гидростатического давления крови на сосудистую систему центральной нервной системы с последующим ремоделированием мозговых артериол и повышением их ригидности. Помимо этого, в генезе инсульта на фоне АГ существенное значение имеет избыточная вариабельность артериального давления, активация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также поражение органов-мишеней – в первую очередь – сердца в виде гипертрофии миокарда левого желудочка, почек в виде микроальбуминурии и снижения скорости клубочковой фильтрации. Дополнительным фактором риска инсульта служит гиперурикемия, включенная в действующие Европейские и Российские рекомендации по АГ в число новых факторов риска у пациентов с данным заболеванием. Современным принципом антигипертензивной терапии является назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов, одна из комбинаций первой линии в отсутствии особых клинических ситуаций представлена сочетанием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция. Эталонными представителями обоих классов по праву являются рамиприл и амлодипин. Данные препараты способны обеспечивать высокий уровень церебропротекции не только благодаря сверхдлительному и мощному антигипертензивному эффекту, но и посредством уникального потенциала в органопротекции в виде регресса гипертрофии миокарда левого желудочка, антиатеросклеротических эффектов и улучшения функции эндотелия, нефропротекции, а также способности снижать уровень мочевой кислоты в крови.

Ключевые слова: инсульт, артериальная гипертензия, головной мозг, поражение органов мишеней, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации, рамиприл, амлодипин.

Для цитирования: Кочетков А.И., Батюкина С.В., Остроумова О.Д., Назранова М.Ю., Буторов В.Н. Возможности фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов в церебропротекции: фокус на комбинацию амлодипина и рамиприла. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(3):487-497. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-10

The Possibilities of Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs in Cerebroprotection: Focus on the Combination of Amlodipine with Ramipril

Alexey I. Kochetkov¹, Svetlana V. Batyukina¹, Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Marianna Yu. Nazranova², Vasilii N. Butorov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 125993 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Stroke remains one of the leading causes of death and disability both worldwide and in Russia. Acute cerebrovascular events have many risk factors, among them the most important is arterial hypertension (AH), which predisposes to the stroke development through the direct effect of increased hydrostatic blood pressure on the brain vascular system, followed by arterial remodeling and an increase in their stiffness. In addition, excessive blood pressure variability, activation of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system, as well as target-organ damage – primarily the heart in the form of left ventricular hypertrophy, kidneys in the form of microalbuminuria and decrease in glomerular filtration rates. An additional risk factor for stroke is hyperuricemia, which is included in the current European and Russian guidelines for the management of AH as one of the new risk factors in patients with this disease. The state-of-the-art approach to antihypertensive therapy is the using of antihypertensive single-pill combinations, one of the front-line combinations in the absence of special clinical conditions is a combination of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker. The reference drugs in both classes due to large body of evidence are ramipril and amlodipine, respectively. These drugs provide a high level of brain protection, not only due to the ultra-long and powerful antihypertensive action, but also through a unique potential in target-organ protection via left ventricular hypertrophy regression, antiatherosclerotic effects and improved endothelial function, renal protection, as well as the ability to decrease uric acid in the blood.

Keywords: stroke, arterial hypertension, brain, target organ damage, antihypertensive therapy, single-pill combination, ramipril, amlodipine.

For citation: Kochetkov A.I., Batyukina S.V., Ostroumova O.D., Nazranova M.Y., Butorov V.N. The Possibilities of Single-Pill Combinations of Antihypertensive Drugs in Cerebroprotection: Focus on the Combination of Amlodipine with Ramipril. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(3):487-497. DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-10

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received/Поступила: 14.04.2020

Accepted/Принята в печать: 15.06.2020

Введение

Инсульт является второй по частоте причиной смертности в мире, и ассоциирован приблизительно с 5,5 млн летальных исходов ежегодно, занимая третье место в структуре факторов, приводящих к инвалидизации [1,2]. Так, около 50% лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), остаются нетрудоспособными [2]. Хотя в настоящее время наблюдается тенденция к снижению распространенности, заболеваемости и смертности от инсульта, общая величина бремени данного заболевания с точки зрения абсолютного числа пациентов продолжает неуклонно увеличиваться [1]. В частности, в 2013 г. в мире было зарегистрировано 10,3 млн инсультов, а общая численность людей, перенесших ОНМК и оставшихся в живых, составляла около 25,6 млн человек [2]. В настоящее время в Европе ежегодно фиксируется свыше 1 млн инсультов, и по прогнозам к 2025 г. эта цифра может увеличиться из-за старения населения до 1,5 млн [1]. Общая распространенность инсульта варьирует от 1,7 случаев на 1000 человек на Филиппинах до 10,2 случаев на 1000 человек в Новой Зеландии [3]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется от 200 до 500 случаев заболевания инсультом на 100000 населения [4]. В последние годы в России, так же как и в глобальных масштабах, отмечается устойчивая тенденция к снижению смертности от инсультов, но так или иначе этот показатель все еще находится на относительно высоком уровне: в течение 2008-2016 гг. смертность от инсульта уменьшилась на 45% и составила в среднем 123 случая на 100000 населения [5].

Как было показано в исследовании INTERSTROKE (Study of the Importance of Conventional and Emerging Risk Factors of Stroke in Different Regions and Ethnic Groups of the World) [2], с развитием 90% инсультов ассоциированы 10 ведущих факторов риска: артериальная гипертензия (АГ), высокий уровень холестерина, курение в настоящее время, употребление алкоголя, сахарный диабет, стресс, ожирение, поражение сердца, гиподинамия и нарушение рациона питания. Среди них главным и важнейшим фактором является АГ, встречающаяся у 64% пациентов, перенесших инсульт, и повышающая риск развития его ишемического подтипа почти в 3 раза (отношение рисков [OR, odds ratio] 2,78; 95% доверительный интервал [ДИ] 2,50-3,10), а геморрагического – более чем в четыре раза (OR 4,09; 95%ДИ 3,51-4,77) [1,3,5,6]. Кроме того, известно, что повышение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, соответственно, на 20 и 10 мм рт.ст., связано с двукратным увеличением смертности от инсульта [6].

Важными дополнительными факторами риска инсульта являются также избыточное повышение АД в

ночные и ранние утренние часы, а также повышенная вариабельность АД [7-10]. В частности, в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) [10] было обнаружено, что увеличение межвизитной вариабельности АД повышает риск развития инсульта более чем в 6 раз. Помимо непосредственно цифр АД с риском развития ОНМК тесным образом связано и поражение органов-мишеней (ПОМ), развивающееся на фоне АГ – гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), изменения со стороны почечного аппарата (микроальбуминурия и/или снижение скорости клубочковой фильтрации [СКФ]) и артериального русла (главным образом, увеличение жесткости артерий и прогрессирование атерогенеза) [11-18].

Влияние антигипертензивной терапии на снижение риска инсульта

В силу вышесказанного, закономерно, что, поскольку АГ представляет собой ведущий фактор риска в развитии инсульта, снижение АД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) должно способствовать снижению такого риска у пациента и улучшению прогноза. Это подтверждено в ряде исследований [19-22]. В частности, в метаанализе [19], посвященном вопросам профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с использованием АГТ (123 клинических исследования, 613815 пациентов), продемонстрировано, что снижение САД на 10 мм рт.ст. ассоциируется с уменьшением риска инсульта на 27% [относительный риск (RR, relative risk) 0,73; 95%ДИ 0,68-0,77]. По данным более ранних исследований уменьшение риска развития фатального/нефатального инсульта при снижении САД на 12-13 мм рт.ст. может достигать 37% [20].

Одним из ведущих звеньев, связывающих АГ с повышенным риском инсульта, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ангиотензин II как ее главный эффектор [23]. С одной стороны, ангиотензин II, представляя собой мощнейший вазоконстриктор, обуславливает повышение АД, которое непосредственно оказывает неблагоприятное воздействие на сосудистую систему головного мозга, способствует ремоделированию микроциркулярной сети, ишемии белого вещества головного мозга, появлению микрокровоизлияний, а также предрасполагает к нестабильности атеросклеротических бляшек и потенцирует их рост [23]. С другой стороны, ангиотензин II, как циркулирующий, так и локально синтезируемый в центральной нервной системе (в частности, астроцитами), помимо прямого стимулирующего влияния на симпатические центры служит триггером провоспалительных изменений, оксидативного стресса, угнетает продукцию оксида азота и еще больше усугубляет ремоделирование

сосудов, в том числе, оказывая действие на гладкие миоциты сосудов [23]. Перечисленные патофизиологические эффекты ангиотензина II также повышают риск возникновения различных неврологических расстройств, включая инсульт.

В 2018 г. вышли в свет Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ [21]. В этом документе подчеркивается, что снижение САД на 10 мм рт.ст. или ДАД на 5 мм рт.ст. ведет к снижению заболеваемости инсультом на 35%. В 2020 г. были также опубликованы Российские клинические рекомендации по АГ [22], и в обоих документах подчеркивается, что всем пациентам высокого и очень высокого риска, а также при АГ 2 и 3 степени на старте АГТ показано назначение двух антигипертензивных препаратов (АГП), причем, исключительно в виде фиксированных комбинаций (ФК). В отсутствие особых клинических ситуаций одной из предпочтительных ФК является сочетание ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК). В фокусе представленных выше механизмов взаимосвязи АГ и инсульта, а также роли РААС в этих процессах АГП из классов иАПФ и АК, помимо антигипертензивного эффекта должны потенциально обеспечивать и должный уровень церебропротекции. Ингибитор АПФ осуществляет это за счет подавления образования ангиотензина II, АК – за счет своих плеiotропных эффектов в виде торможения процессов атерогенеза и пролиферации гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, а также защиты эндотелиоцитов от апоптоза и активации фибринолиза [21-25]. В связи с этим нам бы хотелось рассмотреть церебропротективный потенциал иАПФ рамиприла и АК амлодипина, которые имеют длительный опыт применения в клинической практике, обладают обширной доказательной базой своей эффективности и безопасности, в том числе, в церебропротекции. Благодаря этому каждый из них можно назвать эталонным АГП в своем классе.

Снижение риска инсульта тесно взаимосвязано с выраженностью снижения АД на фоне АГТ, то есть, зависит от антигипертензивной эффективности препарата. Поскольку борьба с АГ как с фактором риска инсульта должна быть постоянной, необходимо использовать препараты, не только снижающие АД, но доказавшие свою эффективность при длительном применении. Понятие «эффективность при длительном применении» включает собственно снижение АД в сочетании с хорошей переносимостью препарата при длительном использовании, низкой частотой прекращения лечения и удобством применения [21,26]. Здесь следует привести данные рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) [26], в котором был продемонстрирован стойкий антигипертензивный эффект

амлодипина при длительном применении. Целью исследования TOMHS являлось изучение влияния АГТ на уровень АД, качество жизни, динамику эхо- и электрокардиографических показателем, а также параметров биохимического анализа крови (прежде всего, липидного спектра) у пациентов с так называемой «мягкой» АГ (ДАД < 100 мм рт.ст.), как не получавших АГТ ранее, так и у тех, кто АГП принимал. Было сформировано 6 групп терапии: амлодипином (n=131), хлорталидом (n=136), ацебуталолом (n=132), эналаприлом (n=135), доксазозином (n=134) и группа плацебо (n=234). При недостижении целевого ДАД < 95 мм рт.ст. к монотерапии указанными препаратами разрешалось добавлять прочие АГП. Помимо АГТ, участникам исследования проводилась модификация образа жизни, направленная на снижение АД. В работу не включались больные, имевшие другие (кроме АГ) сердечно-сосудистые заболевания. Средний период наблюдения составлял 4,4 года, контрольные визиты совершались пациентами каждые 3 мес. Одним из важных результатов исследования стало то, что именно в группе амлодипина к концу периода наблюдения число пациентов, достигших целевого офисного АД и оставшихся исключительно на исходно назначенной терапии (амлодипин 5 мг/сут), было максимальным – 82,5% (p=0,01), тогда как в прочих группах эта цифра составляла от 67,5% до 77,8%, и лечение данным АК демонстрировало наилучший профиль переносимости. Кроме того, на фоне применения амлодипина было отмечено наиболее выраженное снижение офисного ДАД (-12,2 мм рт.ст.) [26].

Рассматривая влияние на амлодипина на риск инсульта, необходимо привести результаты проспективного многоцентрового двойного-слепого рандомизированного исследования VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [27], в котором изучалось влияние вариантов АГТ, основанных либо на блокаторе РААС (n=7649), либо на амлодипине (n=7596), на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. В работу включались пациенты с АГ (как получавшие ранее АГТ, так и без нее) в возрасте 50 лет и старше с наличием факторов риска/ассоциированных клинических состояний (курение, повышенный уровень общего холестерина, сахарный диабет, ГЛЖ протеинурия, креатинин крови 150-265 мкмоль/л, ишемическая болезнь сердца [ИБС], цереброваскулярные заболевания, окклюзирующие поражения периферических артерий). Основными критериями исключения служили острый инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда и/или цереброваскулярное осложнение в течение предшествующих 3 мес, тяжелая хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с приемом иАПФ. Первичной конечной точкой являлось время до наступления пер-

вого сердечно-сосудистого осложнения, в число которых входила сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, ХСН, требующая госпитализации, экстренная реваскуляризация для предотвращения инфаркта миокарда. В качестве вторичных точек рассматривались фатальные и нефатальные инсульты, инфаркты миокарда, ХСН. Доза амлодипина и блокатора РААС титровалась от минимальной до максимально возможной с шагом в месяц до достижения целевого АД < 140/90 мм рт.ст. Допускалось также добавление гидрохлоротиазида и прочих АГП при недостижении целевого АД на максимальных дозировках исследуемых препаратов. Продолжительность периода наблюдения составляла $4,2 \pm 1,2$ лет. Средний возраст пациентов находился в пределах 67 лет, инсульт в анамнезе перенесли приблизительно 20% участников исследования. В результате было установлено, что амлодипин обладает статистически значимо более выраженным антигипертензивным эффектом в сравнении с блокатором РААС – соответственная степень снижения САД/ДАД в группах к концу периода наблюдения составила 17,3/9,9 мм рт.ст и 15,2/8,2 мм рт.ст., соответственно ($p < 0,0001$). Частота наступления первичной конечной точки была несколько выше в группе блокатора РААС (10,6%) по сравнению с группой амлодипина (10,4%), однако эти различия не достигали статистической значимости (OR 1,04; 95%ДИ 0,94-1,15; $p = 0,49$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении всех сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий (в том числе, и инсульта): их число на фоне лечения блокатором РААС равнялось 1074, на фоне применения амлодипина – 1021 (OR 1,06; 95%ДИ 0,98-1,16; $p = 0,17$).

Далее нам бы хотелось представить возможности иАПФ рамиприла в церебропротекции и снижении риска развития инсульта, поскольку, как было указано в начале данного обзора, ангиотензин II, помимо непосредственной роли в повышении АД, способен оказывать и иные неблагоприятное патофизиологическое влияние на центральную нервную систему в виде ремоделирования микроциркуляторного ложа головного мозга, нарушения церебро-васкулярной реактивности, повреждения механизмов ауторегуляции, нарушения структурно-функциональных характеристик гематоэнцефалического барьера, а также ингибирования эндотелий-зависимой вазодилатации [28]. Центральной работой, доказавшей наличие у рамиприла церебропротективных эффектов, а также способности в целом улучшать прогноз в отношении сердечно-сосудистых событий стало двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) [29]. В работу вошли мужчины и женщины в возрасте 55 лет и старше

с наличием ИБС, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, заболевания периферических артерий; диабета в сочетании с любым другим фактором риска (АГ, дислипидемией, курением, микроальбуминурией). Основными критериями исключения служили наличие хронической сердечной недостаточности, снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%, исходный прием иАПФ или витамина E, а также выраженная нефропатия. Первичной конечной точкой являлось сочетание инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Также проводился анализ по ее составным компонентам по отдельности. Моменту рандомизации предшествовал вводный период, в течение которого скринированные пациенты получали рамиприл 2,5 мг/сут на протяжении 7-10 дней, а затем – плацебо еще в течение 10-14 дней. По итогам вводного периода из дальнейшего участия были исключены больные, имевшие низкую приверженность к терапии, нежелательные лекарственные реакции и отозвавшие информированное согласие. Согласно дизайну исследования были сформированы группа терапии рамиприла ($n = 4889$) и группа плацебо ($n = 4652$). Также всем пациентам к терапии добавлялся витамин E 400 МЕ, либо его плацебо-вариант. Стартовая доза рамиприла составляла 2,5 мг/сут в течение 1-й нед, затем составляла 5 мг/сут на протяжении 3 нед, после чего увеличивалась до 10 мг/сут. Также была сформирована группа больных, получавших рамиприл в неполной дозе (2,5 мг/сут) на протяжении всего исследования (244 человека из общей группы рамиприла). Планируемая продолжительность периода наблюдения составляла 5 лет. В основной итоговый анализ, включавший в себя пациентов, принимавших рамиприл 10 мг/сут и плацебо, вошло 9297 лиц (средний возраст 66 ± 7 лет; 27,5-25,8% женщин). Статистически значимые различия между группой рамиприла и плацебо по всем исходным характеристикам, в том числе, по сопутствующим заболеваниям и применяемым лекарственным средствам, отсутствовали. Количество больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку в анамнезе, составляло в группах, соответственно, 10,8% и 11,0%, инфаркт миокарда – 51,9% и 53,4%, АГ имели 47,6% и 46,1% пациентов, сахарный диабет – 38,9% и 38,0%, ИБС – 79,5% и 81,4%, микроальбуминурию – 20,5% и 21,6%. В результате исследования HOPE [29] было установлено, что лечение рамиприлом статистически значимо снижает цереброваскулярный и сердечно-сосудистый риск: частота развития всех инсультов на фоне применения данного иАПФ снизилась на 32% (RR 0,68; 95%ДИ 0,56-0,84; $p < 0,001$), сердечно-сосудистая смертность на 26% (RR 0,74; 95%ДИ 0,64-0,87; $p < 0,001$), риск инфаркта миокарда – на 20% (RR 0,80; 95%ДИ 0,70-0,90; $p < 0,001$), а риск наступления в целом

первичной конечной точки – на 22% (RR 0,78; 95% ДИ 0,70-0,86; $p < 0,001$).

Также J. Bosch и соавт. проводился субанализ [30] исследования HOPE, посвященный влиянию изучаемой терапии исключительно на риск возникновения транзиторных ишемических атак и различных типов инсульта. Было продемонстрировано, что на фоне применения рамиприла снижается вероятность как фатального инсульта – на 61% (RR 0,39; 95%ДИ 0,22-0,67), так и нефатального – на 24% (RR 0,76; 95%ДИ 0,61-0,94). Аналогичным образом данный иАПФ обеспечивал снижение риска возникновения ишемического и геморрагического инсультов на 36% (RR 0,64; 95%ДИ 0,50-0,82) и 26% (RR 0,74; 95%ДИ 0,35-1,57), соответственно.

Объяснить благоприятное прогностическое влияние рамиприла в отношении инсульта, с одной стороны, можно непосредственной блокадой представленных выше негативных эффектов ангиотензина II на головной мозг. Но, с другой стороны, здесь имеют значение и прочие органопротективные эффекты рамиприла, поскольку к настоящему времени доказано, что наличие ПОМ, обусловленных АГ, ассоциируется с повышением риска, в частности, цереброваскулярных осложнений [11-18].

Другие факторы риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией **Повышенная вариабельность артериального давления**

Однако не только абсолютные значения АД, но и его вариабельность имеют важное значение в повышении риска развития инсульта, и комбинированная АГТ, включающая в себя амлодипин и иАПФ, способна нивелировать данный фактор. Одной из первых масштабных работ, доказавших это, явилось упоминавшееся выше многоцентровое проспективное рандомизированное исследование ASCOT-BPLA [10], в которое вошли 19257 больных с АГ в сочетании, по меньшей мере, с еще 3 факторами сердечно-сосудистого риска. Пациенты рандомизировались либо в группу приема амлодипина в дозе 5-10 мг ($n=9639$), к которому затем для достижения целевого АД добавляли иАПФ, либо в группу терапии атенололом 50-100 мг ($n=9618$), к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик. В исследовании ASCOT-BPLA средний возраст больных составлял $63,0 \pm 8,5$ лет, преобладали лица мужского пола (почти $\frac{3}{4}$ включенных пациентов), чаще, чем в среднем у пациентов с АГ, встречались заболевания периферических артерий и сахарный диабет 2 типа (примерно у каждого четвертого). Большинство больных имели избыточную массу тела и сохранную функцию почек. До включения в исследование 19,1% пациентов не получали АГТ в принципе, один АГП использовали 44,4%, два и более

– 36,5%. Первичной конечной точкой являлся нефатальный инфаркт миокарда или фатальный исход ИБС, а в число вторичных точек входили, в том числе, все случаи инсультов (фатальных и нефатальных). Исследование ASCOT-BPLA было прекращено также досрочно, через 5,5 года после начала, так как в группе терапии атенололом и тиазидным диуретиком риск развития неблагоприятных исходов по сравнению со схемой амлодипин/иАПФ был статистически значимо выше. В группе амлодипин/иАПФ наблюдался более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению с группой атенолол/тиазидный диуретик – в среднем разница в уровне САД/ДАД составила 2,7/1,9 мм рт.ст. в пользу комбинированной терапии с амлодипином, различия были статистически значимы. Однако главным результатом исследования ASCOT-BPLA стало то, что именно комбинация амлодипин/иАПФ оказывала благоприятное влияние на прогноз пациентов, в числе прочего она обуславливала снижение риска фатальных и нефатальных инсультов на 23% (OR 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89; $p=0,0003$). Такие различия не могли быть вызваны только разницей в силе антигипертензивного эффекта изучаемых комбинаций. Этот факт продиктовал необходимость изучения дополнительных механизмов действия комбинации амлодипин/иАПФ, и было обнаружено, что показатели межвизитной вариабельности САД и ДАД статистически значимо ($p < 0,0001$) в большей степени снизились в группе «амлодипин/иАПФ», по сравнению лечением атенололом в сочетании с тиазидным диуретиком [31]. В дополнение к этому в рамках исследования ASCOT обнаружено, что комбинация амлодипин/иАПФ, в отличие от комбинации атенолол/тиазидный диуретик, статистически значимо снижает вариабельность САД внутри визита [31]. Наконец, в исследовании ASCOT оценивали также влияние 2 комбинаций на суточную вариабельность АД [31]. Сходным образом преимущества также имела комбинация амлодипин/иАПФ, статистически значимо более выражено снижавшая вариабельность САД и ДАД в дневное время по сравнению с терапией атенолол/тиазидный диуретик. Аналогичные тенденции выявлены и в отношении вариабельности АД в ночное время.

В результате исследования ASCOT было обнаружено, что вариабельность САД между визитами является сильным статистически значимым предиктором развития инсульта, независимым от изменений уровня САД за все время наблюдения в исследовании ASCOT (около 5 лет), от возраста и пола пациентов. Долгосрочная вариабельность (вариабельность между визитами) ДАД также имела прогностическое значение, хотя и меньшее, чем вариабельность САД. Авторы также установили, что вариабельность САД в рамках визита – статистически значимый предиктор развития

инсульта, хотя значимость вариабельности АД в рамках одного визита и уступала прогностической ценности вариабельности АД между визитами [32].

Антиатеросклеротические эффекты антигипертензивных препаратов в снижении риска развития инсульта

О связи утолщения комплекса интима-медиа (КИМ) и наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях с повышенным риском инсульта свидетельствуют данные ряда исследований [11-12]. В одно из них [11] вошло 4476 пожилых лиц (65 лет и старше; средний возраст $72,5 \pm 5,5$ лет), не имевших на момент включения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. Из них 39,9% страдали АГ, 3,0% – фибрилляцией предсердий и 12,9% – сахарным диабетом. Медиана периода наблюдения составила 6,2 лет. По итогам исследования обнаружено, что после поправки на пол, возраст и прочие факторы риска увеличение толщины КИМ наружных и внутренних сонных артерий служит предиктором возникновения – при утолщении КИМ на одно стандартное отклонение риск ОНМК повышается на 33% (RR 1,33; 95%ДИ 1,20-1,47; $p < 0,001$). Кроме того, при толщине КИМ общей сонной артерии $\geq 1,18$ мм риск инсульта статистически значимо повышается более чем в 2 раза (RR 2,13; 95%ДИ 1,38-3,28; $p < 0,001$). Аналогичные данные имеются и в отношении наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях. В частности, в масштабном популяционном одноцентровом проспективном Роттердамском исследовании [12], проведенном в Нидерландах в период с 1991 по 1995 гг. ($n=4217$), продемонстрировано, что у лиц в возрасте ≥ 55 лет наличие атеросклеротических бляшек повышает риск инсульта в среднем в 1,5 раза, при распространенном атеросклерозе каротидных артерий это цифра может возрастать до 10 раз и более (RR лакунарного инсульта при локализации бляшек в 5-6 сегментах внечерепных отделов магистральных артерий головы равняется 10,8; 95%ДИ 1,7-69,7).

В ряде исследований [33,34] получены данные об антиатеросклеротических эффектах амлодипина, которые также могут иметь значение в снижении риска инсульта, поскольку, как уже было рассмотрено выше, атеросклеротическое поражение сосудов, особенно с наличием нестабильности бляшек, служит прогностически неблагоприятным фактором данного цереброваскулярного осложнения [11,12].

Благоприятные эффекты амлодипина в отношении регресса выраженности атеросклеротического поражения сонных артерий были подтверждены в двойном-слепом плацебо контролируемом исследовании PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) [33]. В работу вошли 825

больных с ангиографически верифицированной ИБС (средний возраст – около 57 лет; приблизительно 20% – женщины) Данный АК назначался в дозе 5-10 мг. Период наблюдения равнялся 36 мес. Амлодипин способствовал уменьшению толщины КИМ сонных артерий на 0,0126 мм. В отличие от в группе плацебо, этот показатель увеличился на 0,033 мм ($p=0,007$). Также в группе амлодипина отмечалось снижение частоты госпитализаций, ассоциированных с нестабильной стенокардией и ХСН (OR 0,65; 95%ДИ 0,47-0,91; $p=0,01$), и уменьшение количества процедур реваскуляризации миокарда (OR 0,57; 95%ДИ 0,41-0,81; $p=0,001$), причем, что важно, независимо от сопутствующей гиполипидемической терапии, назначения β -адреноблокаторов и нитратов.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrence of Thrombosis) [34] выполнялся сравнительный анализ влияния эналаприла в дозе 20 мг и амлодипина в дозе 10 мг на темпы прогрессирования атеросклероза и прогноз. В исследование вошли пациенты ($n=1991$) с нормальным уровнем АД и наличием ангиографически верифицированной ИБС (стеноз венечных артерий $>20\%$). Период наблюдения составлял 24 мес. Первичная конечная точка включала в себя, в том числе, инсульт и транзиторную ишемическую атаку, а также сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда, успешно проведенные реанимационные мероприятия в связи с остановкой сердечной деятельности, процедуры реваскуляризации миокарда, случаи госпитализации по поводу стенокардии и ХСН, новые случаи заболеваний периферических артерий. Авторы установили, что сердечно-сосудистые осложнения возникли у 23,1% пациентов в группе плацебо, у 16,6% больных, принимавших амлодипин (OR 0,69; 95%ДИ 0,54-0,88; $p=0,003$), и у 20,2% пациентов на фоне лечения эналаприлом (OR 0,85; 95%ДИ 0,67-1,07; $p=0,16$). В рамках исследования отдельной подгруппе больных ($n=274$) проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование коронарных артерий. По его результатам в группе амлодипина по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо, в конце периода наблюдения выявлена тенденция ($p=0,12$) к замедлению прогрессирования атеросклероза коронарных артерий.

Известно, что нарушение упруго-эластических свойств сонных артерий является предиктором инсульта, независимым от других сердечно-сосудистых факторов риска и жесткости аорты [13]. Повышенная ригидность каротидных артерий может приводить к развитию церебральных осложнений посредством множества механизмов. С одной стороны, она способствует росту пульсового давления и росту нагрузки на сосудистую

систему головного мозга [13-15]. Последняя оказывается весьма уязвимой к таким изменениям гемодинамики, поскольку имеет низкое сопротивление, позволяющее повышенному давлению непосредственно воздействовать на микроциркуляторное ложе. Это в конечном счете проявляется ишемией и возникновением участков геморрагий. Возрастающее пульсовое АД ведет к компенсаторному на начальных этапах процесса ремоделированию стенки церебральных сосудов и их утолщению для того, чтобы противостоять распространению повышенного давления на микроциркуляторную сеть [14-16]. Со временем такой протективный механизм трансформируется в патологический, способствуя нарушению сосудистой реактивности, развитию гипоперфузии и хронической ишемии. С другой стороны, повышение жесткости артерий эластического типа (к числу которых относятся и сонные) ведет к избыточной вариабельности АД [14-16], что увеличивает чувствительность органов с высоких удельным кровотоком, в том числе, головного мозга, к колебаниям давления на фоне измененной реактивности микроциркуляторного звена [14-16]. Здесь следует вновь упомянуть исследование ASCOT-BPLA [10], в котором была продемонстрирована негативная прогностическая роль повышенной вариабельности АД в отношении инсульта. Наконец, повышенная ригидность сонных артерий опосредует развитие цереброваскулярных осложнений, способствуя образованию склонных к разрывам атеросклеротических бляшек [15, 16].

В связи с этим следует отметить, что рамиприл, как и амлодипин, обладает антиатеросклеротическими эффектами [33,34]. Это, в частности, доказано в исследовании SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E) [35] – субисследовании исследования HOPE [29]. В SECURE выявлено, что на фоне применения данного иАПФ замедляется прогрессирование утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, его среднее увеличение (по максимальным значениям) в группе плацебо составляло 0,0217 мм/год; в группе рамиприла 2,5 мг/сут – 0,0180 мм/год, в группе рамиприла 10 мг/сут – 0,0137 мм/год. Также есть работы, подтверждающие статистически значимое положительное влияние ФК амлодипин/рамиприл на параметры жесткости артерий, индекс аугментации и скорость пульсовой волны [36].

Регресс гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне антигипертензивной терапии в снижении риска инсульта

Со стороны сердца признаком его поражения на фоне повышенного АД является ГЛЖ [21,22]. Одной из работ, продемонстрировавшей взаимосвязь ГЛЖ и риска развития инсульта, явился субанализ [17] на-

блюдательного регистра PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) [37] по анализу заболеваемости и смертности у больных с АГ. В него вошли данные 2363 пациентов с АГ, исходно не получавших АГТ (средний возраст 51 ± 12 лет; 47% женщин), и не имевших других ассоциированных сердечно-сосудистых состояний. У 17,6% из них ГЛЖ была диагностирована по данным электрокардиографии (ЭКГ) с помощью Перуджийской шкалы (Perugia score), и еще у 23,6% – на основании М-модальной эхокардиографии (критерием являлся индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) 125 г/м^2). В качестве конечных точек рассматривались инсульт и транзиторная ишемическая атака (ТИА). Средний период наблюдения составлял 5 лет. После поправки на пол, возраст, диагностированный сахарный диабет и среднесуточные значения АД по данным суточного мониторинга было обнаружено, что наличие ГЛЖ как на основании ЭКГ, так и на основании эхокардиографических критериев служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении цереброваскулярных осложнений (RR, соответственно 1,79 [95%ДИ 1,17-2,76] и 1,64 [95%ДИ 1,07-2,68]). Кроме того, при увеличении иММЛЖ на одно стандартное отклонение (29 г/м^2) наблюдалось независимое увеличение риска инсульта и ТИА на 31% (RR 1,31; 95%ДИ 1,09-1,58).

Следует отметить, что справедлива и обратная закономерность – регресс ГЛЖ на фоне АГТ косвенно способствует улучшению прогноза в отношении цереброваскулярных осложнений. Это, в частности, было показано в исследовании LIFE (The Losartan Intervention For End point reduction) [38, 39]. В нем приняли участие 9193 больных с АГ в возрасте 55-80 лет с ЭКГ-признаками ГЛЖ. Были сформированы 2 группы пациентов – первая получала блокатор РААС, другая – бета-адреноблокатор. Средний период наблюдения составил 4,8 года. По итогам работы продемонстрированы преимущества блокатора РААС в снижении риска развития инсульта (приблизительно на 25%), сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Это напрямую объясняется статистически значимо более выраженным регрессом ГЛЖ на фоне лечения блокатором РААС, причем, за счет механизмов, не связанных с уровнем АД, так как степень снижения АД в 2-х лечебных группах не различалась [38,39].

Среди АГТ существует класс-эффекты в отношении снижения выраженности ГЛЖ, и таким класс-эффектом обладают иАПФ и АК – рамиприл и амлодипин как представители данных фармакологических групп [21, 22].

Здесь необходимо привести данные открытого проспективного рандомизированного исследования RACE (Ramipril cardioprotective evaluation) [40] с ослепленными конечными точками, в котором выполнялся сравни-

тельный анализ влияния рамиприла ($n=56$) и ателолола ($n=55$) у пациентов с АГ на выраженность ГЛЖ и уровень АД. В работу включались лица в возрасте 25-70 лет, с уровнем ДАД 95-115 мм рт.ст. в положении сидя после двухнедельного вводного периода плацебо, имеющие не увеличенный левый желудочек (ЛЖ) и ГЛЖ, согласно эхокардиографически рассчитанному иММЛЖ (более 98 г/м² для женщин и более 120 г/м² для мужчин). Стартовая доза рамиприла и ателолола составляла, соответственно, 2,5 мг и 50 мг с возможностью их удвоения через 14 дней при недостижении целевого ДАД ниже 90 мм рт.ст. Если еще через 2 нед ДАД вновь составляло 90 мм рт.ст. и более, допускалось назначение диуретиков. Период наблюдения составлял 6 мес. Регистрация ЭКГ, проведение эхокардиографии и анализов крови (клинический и биохимический) осуществлялось исходно, через 3 и 6 мес. Измерялось офисное АД, его динамика оценивалась на 2 и 4 нед терапии, а также через 2 и 6 мес. Из 111 пациентов, у которых были доступны эхокардиографические данные, критериям включения в исследование удовлетворяли 88 человек – по 44 в группе рамиприла и ателолола. В результате исследования было продемонстрировано, что только на фоне терапии рамиприлом происходит статистически значимый ($p<0,001$) регресс иММЛЖ по сравнению с аналогичным показателем в группе ателолола – соответственно, со $135,5\pm 4,2$ г/м² до $117\pm 4,4$ г/м² и со $139,8\pm 3,8$ г/м² до 133 ± 7 г/м². В группе рамиприла снижение иММЛЖ через 3 и 6 мес терапии составило, соответственно, -4,5% и -14%, на фоне лечения ателололом аналогичные показатели были одинаковыми, статистически незначимыми и равнялись -4%. Следует отметить, что в обеих группах произошло снижение САД и ДАД без статистически значимых различий между группами.

Уменьшение микроальбуминурии на фоне антигипертензивной терапии в снижении риска инсульта

Еще одним ПОМ, тесно коррелирующим с риском инсульта, являются поражения почек, в том числе, микроальбуминурия. Это, в частности, было показано в работе F.C. Luft и соавт. [18], которую по своему дизайну можно назвать исследованием реальной клинической практики. В него были включены клинко-лабораторные данные 11343 пациентов с АГ (средний возраст 57,3 лет; среднее АД 165,9/98,4 мм рт.ст.), не получавших исходно АГП и не имевших сахарного диабета, 5% из них перенесли инсульт, 6% страдали заболеваниями периферических артерий, 17% имели ГЛЖ, а 25% – ИБС. Микроальбуминурия выявлялась с помощью тест-полосок и наблюдалась в изучаемой популяции у 32% мужчин и 28% женщин. Было об-

наружено, что у пациентов с микроальбуминурией, в отличие от лиц с без микроальбуминурии, статистически значимо чаще встречался инсульт (соответственно, 5,8% против 4,2%), а также ИБС, ГЛЖ, инфаркт миокарда в анамнезе, заболевания периферических артерий и ретинопатия, ассоциированная с АГ ($p<0,001$ во всех случаях). Также было показано, что микроальбуминурия является предиктором развития инсульта ($p<0,05$).

В этой связи необходимо представить возможности рамиприла в нефропротекции как инструменте, потенциально способном снизить цереброваскулярный риск у пациентов с АГ. Влияние рамиприла на состояние почек у пациентов с недиабетической нефропатией изучалось в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REIN (The Ramipril Efficacy In Nephropathy) [41]. В него включались пациенты в возрасте 18-70 лет, как с наличием АГ, так и без нее, имевшие нефропатию (клиренс креатинина 20-70 мл/мин/1,73 м² в течение предыдущих 3 мес) и стойкую протеинурию (не менее 1 г белка в моче в сутки) и не получавшие иАПФ, по меньшей мере, в предшествующие 2 мес. Основными критериями исключения служили неконтролируемая АГ (САД ≥ 220 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 115 мм рт.ст.), инфаркт миокарда или цереброваскулярное событие в предшествующие 6 мес, диагностированное реноваскулярное заболевание или подозрение на него, инсулин-зависимый сахарный диабет, терапия кортикостероидами. Перед рандомизацией пациенты проходили в течение мес вводный период плацебо. Стартовая доза рамиприла составляла 1,25 мг. При недостижении целевого ДАД <90 мм рт.ст. через каждые 2 нед допускалось ее удвоение до 5 мг/сут. Согласно дизайну исследования разрешалось добавление к терапии прочих АГП, однако их дозы должны были быть минимальными. Пациенты ($n=352$) также были разделены на 2 группы в зависимости от исходного уровня экскреции белка с мочой – 1,0-2,9 г/сут и ≥ 3 г/сут. Первичной конечной точкой являлась интенсивность снижения СКФ, вторичными точками служили динамика протеинурии и концентрации креатинина крови. Важнейшие результаты были продемонстрированы среди больных с исходной протеинурией ≥ 3 г/сут (средний возраст 49-50 лет; 85-73% мужчин; средняя исходная СКФ 40,2-37,4 мл/мин/1,73 м²; средняя выраженность протеинурии 5,6-5,1 г/сут). Количество пациентов с АГ составляло 86-88%. Медиана периода наблюдения равнялась 16 мес (от 1 до 52 мес). Как обнаружено по результатам исследования, в группе рамиприла имело место статистически значимо менее выраженное снижение СКФ – соответственно, $0,53\pm 0,08$ мл/мин и $0,88\pm 0,13$ мл/мин ($p=0,03$). На фоне терапии рамиприлом через 1 мес после начала лечения также отмечено статистически значимое

($p < 0,01$) снижение выраженности протеинурии на 23%, через 12 мес – на 33% и через 24 мес – на 50%.

Способность рамиприла обеспечивать высокий уровень органопротекции можно объяснить с позиций его уникальных фармакологических свойств, в первую очередь, выраженной аффинности к тканевому АПФ (рамиприл входит в число трех лидеров класса иАПФ с точки зрения этого свойства), а также высокой липофильности, позволяющей ему проникать в ткани [42,43]. Для препаратов, блокирующих РААС, свойство высокой липофильности и тропности к тканевому АПФ играет принципиальную роль, поскольку, во-первых, как считается, на плазменный компонент данной системы приходится только 10%, в то время как тканевое ее звено составляет, соответственно, 90% объема, и во-вторых, что самое важное – именно с тканевой РААС в наибольшей степени связано развитие ПОМ [44]. С другой стороны, немаловажную роль может играть длительный эффект рамиприла – как известно, первая фаза периода полувыведения данного препарата составляет до 7 ч, а вторая фаза составляет около 120 ч, и, кроме того, препарат можно обнаружить в сыворотке крови лабораторными методами даже спустя 24 ч после приема [43].

Внимания также заслуживает исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) [45], где у более чем 11000 человек выполняли сравнительный анализ эффективности и безопасности терапии двумя ФК АГП – блокатором РААС в сочетании с гидрохлоротиазидом и блокатором РААС в комбинации с амлодипином. В работу вошли пациенты высокого риска в возрасте > 60 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. и выше, либо пациенты, принимающие АГП и имеющие ПОМ на фоне АГ. Также в исследовании принимали участие пациенты 55-59 лет с САД ≥ 160 мм рт.ст. и наличием двух и более ПОМ. Среднее исходное АД составляло 145/80 мм рт.ст., 97% участников получали АГП до включения в исследование, причем, 75% больных принимали свободные комбинации АГП. Исходя из этих фактов, можно заключить, что контингент больных в исследовании ACCOMPLISH соответствовал условиям реальной клинической практики. Суммарный период наблюдения в работе варьировал от трех до пяти лет. Главным результатом исследования ACCOMPLISH явился вывод о преимуществах терапии амлодипином в сочетании с блокатором РААС в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одна из конечных точек в работе представляла собой прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), критерием которого служило увеличение в 2 раза исходного уровня креатинина или переход к терминальной стадии ХБП (СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и/или необходимость гемодиализа). Из общей по-

пуляции больных 1093 человека имели ХБП, у 10389 лиц она отсутствовала, соответственно, в данных популяциях СКФ равнялась $45,1 \pm 8,8$ мл/мин/1,73 м² и $82,5 \pm 19,0$ мл/мин/1,73 м²; средний уровень креатинина – $139,7 \pm 26,5$ мкмоль/л и $81,3 \pm 17,7$ мкмоль/л. По итогам исследования был проведен субанализ [46], целью которого явилась оценка влияния указанных схем АГТ на почечные исходы. Как установлено, частота прогрессирования на фоне комбинированной терапии амлодипином и блокатором РААС по сравнению с лечением гидрохлоротиазидом и блокатором РААС наступала статистически значимо реже – соответственно, 2,0% и 3,7% (OR 0,52; 95%ДИ 0,41-0,65; $p < 0,0001$), и авторы сделали вывод о предпочтительности применения комбинированной АГТ с включением амлодипина для замедления усугубления снижения функционального статуса почечного аппарата у пациентов с АГ.

Гиперурикемия как фактор риска развития инсульта

Еще одним фактором риска развития инсульта является повышенный уровень мочевой кислоты [47,48], и, кроме того, согласно обновленным Европейским (2018) и Российским (2020) рекомендациям по АГ [21,22] гиперурикемия является прогностически неблагоприятным фактором, повышающим сердечно-сосудистый риск. Так, в исследовании S. Lehto и соавт. [47] изучалась взаимосвязь уровня мочевой кислоты с риском развития инсульта у 1017 пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом и отсутствием клинически значимой нефропатии (уровень креатинина < 125 мкмоль/л). Средний возраст пациентов составлял около 57-60 лет, 54,2% – мужчины. Период наблюдения равнялся 7,2 годам. Авторами было установлено, что повышенный уровень мочевой кислоты (превышающий медианное значение в 295 мкмоль/л) ассоциировался с повышенным риском фатального и нефатального инсульта (OR 1,93; 95%ДИ 1,30-2,86; $p = 0,001$), эта зависимость оставалась статистически значимой после поправки на все сердечно-сосудистые факторы риска (OR 1,91; 95%ДИ 1,24-2,94; $p = 0,003$). В другой работе [48], представляющей собой субанализ Норвежского проспективного популяционного исследования The Tromso Study [49], было показано, что у мужчин уровень мочевой кислоты четко взаимосвязан с риском ишемического инсульта (OR 1,31; 95%ДИ 1,14-1,50), сходная тенденция наблюдалась и у женщин (OR 1,13; 95%ДИ 0,94-1,36). В данный суб-анализ вошло 5700 человек с отсутствием сахарного диабета, инфаркта миокарда и ишемического инсульта в анамнезе.

Положительное влияние ФК амлодипина и рамиприла на уровень мочевой кислоты было выявлено в

исследовании RAMONA (Ramipril és Amlodipin kombináció vényomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése) [50, 51], в котором принимали участие пациенты с АГ. В ходе данного исследования проводилась оценка эффективности и безопасности различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченых больных (n=6423) с мягкой или умеренной АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию. Первичной конечной точкой открытого проспективного многоцентрового исследования RAMONA была оценка эффективности ФК амлодипина/рамиприла в течение 4 мес лечения пациентов с АГ, у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне предшествующей АГТ [50, 51]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния ФК амлодипина/рамиприла на метаболические показатели, в том числе, уровень мочевой кислоты и приверженность к лечению. Во время лечения врач-исследователь определял дозы ФК (5/5 мг, 10/5 мг, 5/10 мг и 10/10 мг) амлодипина/рамиприла для каждого пациента в отдельности на основании результатов измерения АД пациента, проводимого трижды на трех визитах (1 день, 1 мес., 4 мес) в течение 4 мес наблюдения [50, 51]. В общей сложности были отобраны 9169 пациентов, 6423 из них выполнили протокол исследования [50, 51]. Протокол исследования завершили 194 пациента с ХБП (44% мужчин, 56% женщин, средний возраст $68,5 \pm 11,8$ года, средняя продолжительность АГ $15,6 \pm 9,9$ года). Терапия в данной подгруппе, помимо выраженного антигипертензивного эффекта, сопровождалась рядом положительных влияний на метаболические параметры [50, 51]. В частности, обращает на себя внимание статистически значимое ($p < 0,0001$) снижение уровня мочевой кислоты (с $360,20 \pm 94,98$ мкмоль/л в начале исследования до $349,70 \pm 97,58$ мкмоль/л через 4 мес лечения ФК амлодипин/рамиприл). Была выявлена способность ФК амлодипин/рамиприл снижать уровень мочевой кислоты, что служит важным дополнительным механизмом церебропротективного действия препарата. Кроме того, в подгруппе больных с АГ в сочетании с

References / Литература

1. Wajngarten M., Silva G.S. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol.* 2019;14(2):111-5. DOI:10.15420/scr.2019.11.1.
2. Donkor E.S. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018;2018:3238165. DOI:10.1155/2018/3238165.
3. Pistoia F., Sacco S., Degan D., et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23(1):9-18. DOI:10.1007/s40292-015-0115-2.
4. [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie> (In Russ.) [Отбить удар: в Минздраве заявили о снижении смертности от инсульта [цитировано 20.01.2020]. Доступно на: <https://russian.rt.com/russia/article/442868-rossiya-insult-smertnost-snizhenie>].
5. Guzik A., Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2017;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. DOI:10.1212/CON.0000000000000416.
6. Béjot Y. Targeting blood pressure for stroke prevention: current evidence and unanswered questions. *J Neurol.* 2019 Jun 26. DOI:10.1007/s00415-019-09443-5.
7. Peixoto A.J., White W.B. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int.* 2007;71(9):855-60. DOI:10.1038/sj.ki.5002130.

ХБП продемонстрировано положительное влияние рассматриваемой ФК на функциональное состояние почечного аппарата: СКФ статистически значимо возросла с $46,30 \pm 1,49$ до $49,00 \pm 19,58$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) за относительно короткий период наблюдения продолжительностью 4 мес.

Заклучение

Таким образом, инсульт как цереброваскулярное осложнение у пациентов с АГ имеет высокую клиническую значимость, ассоциируясь с массивным бременем смертности и снижения трудоспособности. Важнейшим фактором риска инсульта служит повышенное АД, однако, помимо этого, прогностически неблагоприятными факторами в отношении развития ОНМК служат ПОМ, возникающие на фоне АГ – прежде всего, ГЛЖ, поражение артерий и нарушение функционального состояния почек. АГТ способна снижать риск инсульта, и одними из таких АГП являются рамиприл и амлодипин, которые обладают обширной доказательной базой как своей антигипертензивной и органопротективной эффективностью, так и способности влиять непосредственно на риск ОНМК. В силу уникальных свойств рамиприла и амлодипина в настоящее время созданы ФК данных АГП, заключающие в себе весь их клинический потенциал. Такой ФК, в частности, является препарат Эгипрес (Эгис, Венгрия), который, с одной стороны, полностью отвечает требованиям новейших Российских и Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ, представляя собой препарат первой линии для абсолютного большинства больных с этим заболеванием, а с другой стороны, как следует из представленных в обзоре данных, позволяет обеспечить должный уровень церебропротекции и достоверно снизить риск развития инсульта.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Эгис, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article is supported by Egis, but it did not affect own opinion of the authors.

8. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke.* 1998;29:992-6. DOI:10.1161/01.STR.29.5.992.
9. Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010;56(5):765-73. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157149.
10. 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.
11. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340(1):14-22. DOI:10.1056/NEJM199901073400103.
12. Hollander M., Bots M.L., Del Sol A.I., et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation.* 2002;105(24):2872-7. DOI:10.1161/01.cir.0000018650.58984.75.
13. van Sloten T.T., Stehouwer C.D. Carotid Stiffness: A Novel Cerebrovascular Disease Risk Factor. *Pulse (Basel).* 2016;4(1):24-27. DOI:10.1159/000445354.

14. Mitchell G.F. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol.* 2008;105:1652-60. DOI:10.1152/jap-physiol.90549.2008.
15. O'Rourke M.F., Safar M.E. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension.* 2005;46:200-4. DOI:10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65.
16. Tzourio C., Laurent S., Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension.* 2014;63:894-903. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00147.
17. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G., et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation.* 2001;104(17):2039-44. DOI:10.1161/hc4201.097944.
18. Luft F.C., Agrawal B. Microalbuminuria as a predictive factor for cardiovascular events. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33 Suppl 1:S11-5. DOI:10.1097/00005344-199900001-00003.
19. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A., et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
20. Rutan G.H., Kuller L.H., Neaton J.D., et al. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation.* 1988;77(3):504-14. DOI:10.1161/01.cir.77.3.504.
21. 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):3021-104. DOI:10.1093/eurheartj/ehy339.
22. Categories of clinical guidelines of Ministry of Health of the Russian Federation: clinical guidelines "Arterial hypertension in adults" [cited by Jan 20, 2020]. Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687> (In Russ.) [Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава Российской Федерации: клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых»] [цитировано 20.01.2020]. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/687>.
23. Vasudeva K., Balyan R., Munshi A. ACE-Triggered Hypertension Incites Stroke: Genetic, Molecular, and Therapeutic Aspects. *Neuromolecular Med.* 2020;22(2):194-209. DOI:10.1007/s12017-019-08583-1.
25. Weir M.R. Targeting mechanisms of hypertensive vascular disease with dual calcium channel and renin-angiotensin system blockade. *J Hum Hypertens.* 2007;21(10):770-9. DOI:10.1038/sj.jhh.1002254.
26. Neaton J.D., Grimm R.H.Jr, Prineas R.J., et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA.* 1993;270(6):713-24. DOI:10.1001/jama.1993.03510060059034.
27. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363(9426):2022-31. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
28. Iadecola C., Gorelick P.B. Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. *Stroke.* 2004;35(2):348-50. DOI:10.1161/01.STR.0000115162.16321.AA.
29. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53. DOI:10.1056/NEJM200001203420301.
30. Bosch J., Yusuf S., Pogue J., et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ.* 2002;324(7339):699-702. DOI:10.1136/bmj.324.7339.699.
31. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80. DOI:10.1016/S1474-4422(10)70066-1.
32. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E., et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375:895-905. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60308-X.
33. 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(13):1503-1510. DOI:10.1161/01.cir.102.13.1503.
34. Nissen S.E., Tuzcu E. M., Libby P., et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
35. Lonn E., Yusuf S., Dzavik V., et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation.* 2001;103(7):919-25. DOI:10.1161/01.cir.103.7.919.
36. Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The new fixed combination of amlodipine and ramipril in the treatment of hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2015;11(3):327-32 (In Russ.) [Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Новая фиксированная комбинация рамиприла и амлодипина в лечении артериальной гипертензии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015;11(3):327-32]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-327-332.
37. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(2):383-90. DOI:10.1016/S0735-1097(97)00493-2.
38. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2003;108(6):684-90. DOI:10.1161/01.CIR.0000083724.28630.C3.
39. Wachtell K., Okin P.M., Olsen M.H., et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation.* 2007;116(7):700-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666594.
40. Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Dal Palù C., et al. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension. Results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study on behalf of the RACE study group. *J Hypertens.* 1995;13(11):1325-34. DOI:10.1097/00004872-199511000-00015.
41. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63. DOI:10.1016/S0140-6736(96)11445-8
42. 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.
43. Meisel S., Shamis A., Rosenthal T. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26(1):7-15. DOI:10.2165/00003088-199426010-00002.
44. Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Bondarets O.V. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the physician's practice: similarities and differences. *Meditsinskiy Sovet.* 2011;5-6:50-7. (In Russ.) [Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Бондарец О.В. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в практике врача: сходства и различия. Медицинский Совет. 2011;5-6:50-7].
45. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L., et al. for the Accomplish trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-2428. DOI:10.1056/NEJMoa0806182.
46. 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 pre-specified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-81. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0.
47. Lehto S., Niskanen L., Rönnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29(3):635-9. DOI:10.1161/01.str.29.3.635.
48. Storhaug H.M., Norvik J.V., Toft I., et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013;13:115. DOI:10.1186/1471-2261-13-115.
49. Jacobsen B.K., Eggen A.E., Mathiesen E.B., et al. Cohort profile: the Tromsø Study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(4):961-7. DOI:10.1093/ije/dyr049.
50. Tomcsány J.A. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának Monitoring és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia,* 2013;17:49-96.
51. Ostroumova O.D., Zykov A.A. Effectiveness of fixed combination of ramipril/amlodipine in therapy of arterial hypertension, chronic kidney disease and diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;13:16-23 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Зыкова А.А. Эффективность фиксированной комбинации рамиприл/амлодипин в лечении артериальной гипертензии, хронической болезни почек и сахарного диабета. Медицинский Совет. 2016;13:16-23]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-13-16-23.

About the Authors:

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Svetlana V. Batyukina – Resident, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Marianna Yu. Nazranova – Student, Sechenov University

Vasilii N. Butorov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbid Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Сведения об авторах

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Батюкина Светлана Владимировна – ординатор, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Назранова Марианна Юрьевна – студентка, Сеченовский Университет

Буторов Василий Николаевич - к.м.н., доцент, кафедра терапии и полиморбидной патологии, РМАНПО