

Л.В. Журавлева, д.м.н., профессор, Н.А. Лопина, Харківський національний медичний університет

Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией

В ходе 23-й ежегодной научной конференции, проведенной 14-17 июня 2013 г. в г. Милане (Италия) Европейским обществом по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension – ESH), были представлены совместные рекомендации ESH и Европейского общества по кардиологии (European Society of Cardiology – ESC) с некоторыми существенными изменениями по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

В рекомендациях 2013 г. показана динамика изменения распространенности и эффективности лечения АГ в Европе. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), контроль артериального давления (АД) в странах Восточной Европы остается недостаточно эффективным, о чем свидетельствует рост смертности от инсультов.

Прогностическое значение отводится измерению уровня АД в домашних условиях, его роли в диагностике и лечении АГ наряду с суточным мониторингом АД, так как показатели амбулаторного мониторинга уровня АД лучше коррелируют с риском повреждения органов-мишеней и кардиоваскулярными исходами по сравнению с показателями офисного мониторинга АД. В рекомендациях подчеркнута значимость измерения АД в ночное время; даны определения гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии, бессимптомного поражения органов-мишеней, в том числе сосудов; кардиоваскулярных факторов риска и общей оценки сердечно-сосудистого (СС) риска; пересмотрено прогностическое значение избыточной массы тела и абдоминального ожирения при АГ, гипертензии в молодом возрасте. В стратегии лечения изменились рекомендации, касающиеся начальной терапии у лиц с высоким нормальным уровнем АД; либерализован подход к выбору начальной монотерапии; пересмотрена схема приоритетных двухкомпонентных комбинаций гипотензивных препаратов; предложен новый алгоритм для достижения целевых значений АД; расширен раздел, касающийся терапевтических стратегий в особых клинических ситуациях; пересмотрены руководящие по лечению АГ у лиц пожилого возраста; особое внимание уделено новым подходам к лечению резистентной АГ.

Принятие решения о начале антигипертензивной терапии

Согласно рекомендациям ESH/ESC 2013 решение о назначении антигипертензивной терапии должно основываться на суммарном уровне риска, при этом помимо степени АГ при выборе тактики лечения необходимо учитывать наличие или отсутствие других факторов кардиоваскулярного риска и повреждения органов-мишеней. У больных АГ, у которых отсутствуют сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз, и поражения органов-мишеней, для оценки риска рекомендуется использовать Европейскую систему SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). При наличии у пациентов с АГ сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП) или значительного повышения одного из факторов (например, уровня АД >180/110 мм рт. ст.) кардиоваскулярный риск оценивается как высокий или очень высокий; при наличии бессимптомных поражений органов-мишеней он также оценивается как высокий.

В отличие от предыдущих рекомендаций ESH/ESC 2007, фармакотерапия не рекомендована пациентам с высоким нормальным АД (систолическим АД (САД) 130-139 мм рт. ст. или диастолическим АД (ДАД) 85-89 мм рт. ст.) даже при наличии факторов риска и поражения органов-мишеней в связи с отсутствием данных доказательной медицины, подтверждающих эффективность такой тактики. Больным АГ I степени с низким или умеренным кардиоваскулярным риском медикаментозную терапию назначают при

неэффективности изменения образа жизни. Немедленное начало фармакотерапии рекомендовано всем пациентам с АГ 2 и 3 степени (САД ≥160 мм рт. ст. или ДАД ≥100 мм рт. ст.) при любом уровне СС-риска, а также больным АГ I степени и высоким кардиоваскулярным риском (поражением органов-мишеней, ССЗ, СД, ХБП 3 стадии и выше). У пожилых пациентов медикаментозное лечение рекомендовано при САД ≥160 мм рт. ст. Антигипертензивная терапия также может быть назначена больным в возрасте <80 лет при уровне САД 140-159 мм рт. ст. при условии ее хорошей переносимости.

Принятие решения о начале гипотензивного лечения у лиц с гипертензией «белого халата» основывается на данных исследования SystEur (Systolic Hypertension in Europe), полученных в ходе анализа показателей у таких пациентов; у них была доказана меньшая эффективность фармакотерапии в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности по сравнению с таковыми у больных, имеющих устойчивую АГ. Поэтому рекомендации в когорте пациентов с гипертензией «белого халата» ограничиваются изменением образа жизни. Медикаментозная терапия в этой группе рекомендована только при наличии метаболических нарушений, бессимптомного поражения органов-мишеней, что обуславливает высокий кардиоваскулярный риск. У лиц с замаскированной гипертензией рекомендуется использование начальной тактики по изменению образа жизни в сочетании с медикаментозной терапией, так как эти пациенты имеют высокий СС-риск.

Целевые уровни АД

По результатам проведенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) эксперты ESC и ESH сделали вывод о необходимости снижения уровня САД до <140 мм рт. ст. у лиц с низким и умеренным кардиоваскулярным риском, что закреплено в настоящих рекомендациях. Недавно проведенный субанализ РКИ FEVER (Felodipine Event Reduction Study), которые длятся более 10 лет, показал снижение СС-событий у пациентов без ССЗ и СД при уменьшении уровня САД до 137 мм рт. ст. в сравнении с таковыми показателями при САД 142 мм рт. ст. Такой целевой уровень САД также рекомендован пожилым пациентам. Приводимые в предыдущих рекомендациях целевые значения снижения САД до <130/80 мм рт. ст. у больных с высоким СС-риском и СД, у которых в анамнезе присутствуют ССЗ, ХБП, не нашли подтверждения в завершившихся РКИ и проведенных метаанализах. В частности, в исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), которое проводили у пациентов с СД, не было показано достоверного преимущества по уменьшению кардиоваскулярных событий у пациентов со снижением среднего уровня САД <119 мм рт. ст. в сравнении с таковыми показателями у лиц с уменьшением среднего уровня САД до 133 мм рт. ст. Недавно заверченный метаанализ исследований по оценке эффективности снижения уровня АД у больных ХБП также не показал преимуществ более агрессивной тактики в отношении СС- и почечных событий. Таким образом, на смену концепции о снижении уровня АД «чем ниже, тем лучше» пришла гипотеза о J-образной его зависимости, согласно которой пользы от значительного снижения САД или ДАД меньше, чем от их снижения до более умеренных значений.

В то же время в достаточно крупном метаанализе S. Lewington и соавт., в котором объединены данные 1 млн пациентов с АГ, приведены крайние значения снижения САД до 115 мм рт. ст. и ДАД до 75 мм рт. ст., когда возрастает риск возникновения неблагоприятных СС-событий. Снижение ДАД до <90 мм рт. ст. рекомендовано всем больным АГ, кроме пациентов с сопутствующим СД, у которых рекомендован целевой уровень ДАД <85 мм рт. ст. При этом указано, что уменьшение ДАД до уровня 80-85 мм рт. ст. безопасно и хорошо переносится пациентами.

Согласно современным рекомендациям пожилым пациентам в возрасте <80 лет при исходном САД ≥160 мм рт. ст. необходимо снижать САД до уровня 140-150 мм рт. ст., а при условии хорошей переносимости терапии может рассматриваться целевой уровень САД менее 140 мм рт. ст. Лицам в возрасте >80 лет при исходном САД ≥160 мм рт. ст., согласно данным, полученным в ходе исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), рекомендовано снижение САД до уровня 140-150 мм рт. ст., что достоверно ассоциируется с уменьшением кардиоваскулярных событий и смертности, однако это исследование проводили у пациентов, имеющих хорошее физическое и умственное состояние.

Выбор антигипертензивных препаратов

Результаты крупномасштабного метаанализа M.R. Law и соавт. многочисленных РКИ подтверждают отсутствие клинически значимых различий между основными классами гипотензивных препаратов по способности снижения уровня АД. Диуретики (тиазидные диуретики, хлорталидон и индапамид), β-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы ангиотензина II (БРА) рекомендуются для начального и поддерживающего лечения в качестве моно- или комбинированной терапии (I A). Не существует неопровержимых доказательств того, что основные классы лекарственных препаратов отличаются по

своей способности уменьшать степень кардиоваскулярного риска или риска смерти от СС-осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт. Как отмечают эксперты ESH/ESC 2013, для улучшения прогноза больного АГ более важно снижение давления per se, чем класс используемых препаратов. Каждый класс лекарственных средств имеет свои противопоказания и доказательства благоприятного применения в тех или иных клинических ситуациях в зависимости от сопутствующей патологии и поражения органов-мишеней.

Особые клинические ситуации

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что рациональная антигипертензивная терапия существенно улучшает прогноз пациентов с АГ, имеющих сопутствующие заболевания – СС-недостаточность, нефропатию, СД и др.

У лиц пожилого возраста могут использоваться все классы гипотензивных препаратов, однако при наличии изолированной систолической АГ наиболее рациональным является назначение антагонистов кальция и диуретиков.

Пациентам с сопутствующим СД предпочтение следует отдавать блокаторам РААС, особенно при наличии протеинурии и микроальбуминурии. В качестве комбинированной терапии этой группе больных при наличии сопутствующих ишемической болезни сердца и СС-недостаточности рекомендован прием β-блокаторов. При лечении пациентов с АГ и метаболическим синдромом предпочтение следует отдавать блокаторам РААС и антагонистам кальция, так как эти препараты метаболически нейтральны и не ухудшают чувствительность к инсулину. При необходимости дополнительного назначения β-блокаторов предпочтение следует отдавать препаратам с вазодилатирующими свойствами, таким как целипролол, карведилол, небиволол. Применение же диуретиков в качестве дополнительного лечения в этой группе рекомендуется сочетать с калийсберегающими препаратами, в связи с тем что гипокалиемия ухудшает толерантность к глюкозе.

У больных нефропатией для достижения целевых уровней АД рекомендована комбинированная терапия с обязательным включением ИАПФ или БРА, так как именно они более эффективно снижают уровень альбуминурии. Пациентам с ХБП не показано применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, вследствие потенциальной возможности значительного снижения функции почек и развития гиперкалиемии.

Таблица 1. Лекарственные средства, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ, антагонисты кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонисты кальция, ИАПФ
Микроальбуминурия	ИАПФ, БРА
Почечная дисфункция	ИАПФ, БРА
Кардиоваскулярное событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	β-Блокаторы, ИАПФ, БРА
Стенокардия	β-Блокаторы, антагонисты кальция
Сердечная недостаточность	Диуретики, β-блокаторы, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Аневризма аорты	β-Блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ИАПФ, β-блокаторы или антагонисты минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ЧСС	β-Блокаторы, недигидропиридиновые антагонисты кальция
ХБП/протеинурия	ИАПФ, БРА
Заболевания периферических артерий	ИАПФ, антагонисты кальция
Другое	
ИБС (у лиц пожилого возраста)	Диуретики, антагонисты кальция
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, антагонисты кальция
СД	ИАПФ, БРА
У беременных	Метилдопа, β-блокаторы, антагонисты кальция
У афроамериканцев	Диуретики, антагонисты кальция

Для профилактики инсультов у больных АГ и у лиц, перенесших инсульты и транзиторные ишемические атаки, рекомендованы к использованию все группы антигипертензивных препаратов при условии эффективного контроля уровня АД. Следует отметить, что уменьшать уровень АД в течение первой недели после перенесенного инсульта не рекомендовано, исключением являются такие пациенты с очень высокими показателями САД, решение о снижении которых принимается индивидуально. В небольшом исследовании СННПС (Controlling Hypertension and Hypertension Immediately Post-Stroke) было продемонстрировано положительное влияние приема лизиноприла или ателолола у пациентов с острым инсультом при значениях САД >160 мм рт. ст.

Для лечения больных АГ, недавно перенесших инфаркт миокарда, рекомендовано применение β-блокаторов. Все классы антигипертензивных препаратов могут использоваться в лечении АГ при сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), однако при наличии стенокардии предпочтение следует отдавать β-блокаторам и антагонистам кальция.

Пациентам с АГ и сопутствующей сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка рекомендован прием диуретиков, β-блокаторов, ИАПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов для уменьшения смертности и количества госпитализаций.

У пациентов с высоким риском возникновения фибрилляции предсердий для профилактики, а также снижения частоты рецидивов у лиц с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в качестве антигипертензивной терапии рекомендован прием ингибиторов РААС в комбинации с β-блокаторами и антагонистами минералокортикоидных рецепторов при наличии сопутствующей сердечной недостаточности.

Всем лицам с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) рекомендовано проведение антигипертензивной терапии. При этом целесообразно применение препаратов, обладающих способностью к ремоделированию миокарда, таких как ингибиторы РААС и антагонисты кальция, что, по данным исследования LIFE, ассоциируется с уменьшением количества СС-событий.

При наличии атеросклероза сонных артерий и атеросклероза периферических сосудов для лечения АГ необходимо отдавать предпочтение ИАПФ и антагонистам кальция в сравнении с диуретиками и β-блокаторами. Рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов в зависимости от клинической ситуации представлены в таблице 1.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Около 50-75% пациентов с АГ нуждаются в проведении комбинированной терапии. В крупномасштабных РКИ было показано, что достижение целевого уровня АД у больных АГ удавалось только при использовании комбинации двух и более препаратов. В исследовании SHEP в проведении комбинированной антигипертензивной терапии нуждались 45% больных, в исследовании MAPHY – 48,5%, ALLHAT – 62%, STOP-Hypertension – 66%, INVEST – 80%, LIFE – 92%. В настоящее время пациентам с АГ 2-3 степени (САД ≥160 мм рт. ст.), а также высоким кардиоваскулярным риском рекомендовано начинать лечение с комбинации двух антигипертензивных препаратов. Проведенный D.S. Wald и соавт. метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух лекарственных средств из любых двух групп гипотензивных препаратов способствует снижению уровня АД больше, чем увеличение дозировки средства, используемого в качестве монотерапии.

АГ считается резистентной к лечению, если терапевтическая стратегия, заключающаяся в модификации образа жизни, применении диуретика и двух других антигипертензивных средств, которые относятся к разным группам, не снижает уровень АД до <140/90 мм рт. ст. Резистентная гипертензия

ассоциируется с высоким риском кардиоваскулярных и почечных событий. Большинство таких пациентов нуждаются в применении более трех препаратов для контроля АД.

Одной из причин недостаточно эффективного контроля АД является низкая приверженность к терапии. В популяционных исследованиях показано, что количество больных, забывающих регулярно применять антигипертензивные препараты, через 6 мес составляет более трети, а через год около половины пациентов прекращают назначенное лечение, в то же время ежедневно около 10% больных забывают применять препараты. Комплаенс пациентов можно улучшить путем упрощения режима терапии, уменьшения количества лекарственных средств, применяемых в сутки.

Преимущества комбинированного лечения заключаются в большей вероятности достижения целевых значений АД у большего количества пациентов, что, безусловно, влияет на их комплаенс. Кроме того, комбинированная терапия обуславливает физиологический и фармакологический синергизм между различными группами препаратов, что способствует более выраженному снижению уровня АД, меньшему проявлению побочных действий в сравнении с таковыми при проведении монотерапии, более быстрому достижению целевых уровней АД. При использовании комбинированной антигипертензивной терапии реализуются возможности одновременного воздействия на различные физиологические системы, регулирующие АД; нейтрализации контррегуляторных механизмов, которые включаются при назначении монотерапии и направлены на повышение АД. Бесспорные преимущества имеют фиксированные комбинации двух препаратов или более, а также фиксированные низкодозовые комбинации двух лекарственных веществ в одной таблетке. Благодаря простоте режима приема и титрования дозы использование таких комбинаций повышает приверженность к лечению, потенцирование антигипертензивных эффектов препаратов, входящих в комбинацию; позволяет снизить дозу каждого составляющего лекарственного средства, а следовательно, частоту побочных эффектов; увеличивает количество пациентов, ответивших на лечение; снижает стоимость лечения; предотвращает использование нерациональной комбинации, что в целом улучшает комплаенс больных и повышает контроль над АГ. По данным метаанализа 9 РКИ, выполненного S. Bangalore и соавт., приверженность к терапии при применении фиксированных комбинаций антигипертензивных средств в одной таблетке была на 26% выше, чем при раздельном приеме компонентов комбинации.

Для достижения целевых значений цифр АД рекомендованы стратегии моно- и комбинированной терапии, базирующиеся на первоначальной оценке степени АГ и общего СС-риска. Переход от менее интенсивной к более интенсивной терапевтической стратегии должен осуществляться, когда целевые значения АД не достигнуты (рис. 1).

В соответствии с данными доказательной медицины на основании проведенных РКИ наиболее приоритетными комбинациями в отношении снижения кардиоваскулярного риска и СС-событий являются:

- ИАПФ + диуретик;
- БРА + диуретик;
- ИАПФ + антагонист кальция;
- БРА + антагонист кальция;
- антагонист кальция + диуретик.

Возможные комбинации антигипертензивных препаратов в соответствии с современными европейскими рекомендациями представлены на рисунке 2. Зеленой непрерывной линией обозначены предпочтительные комбинации; зеленой пунктирной – полезные (с некоторыми ограничениями); черными пунктирными линиями – менее проверенные комбинации, применение которых возможно, красной сплошной линией – нерекондуемая комбинация

Комбинация β-блокатора и диуретика может использоваться у больных АГ, но не быть

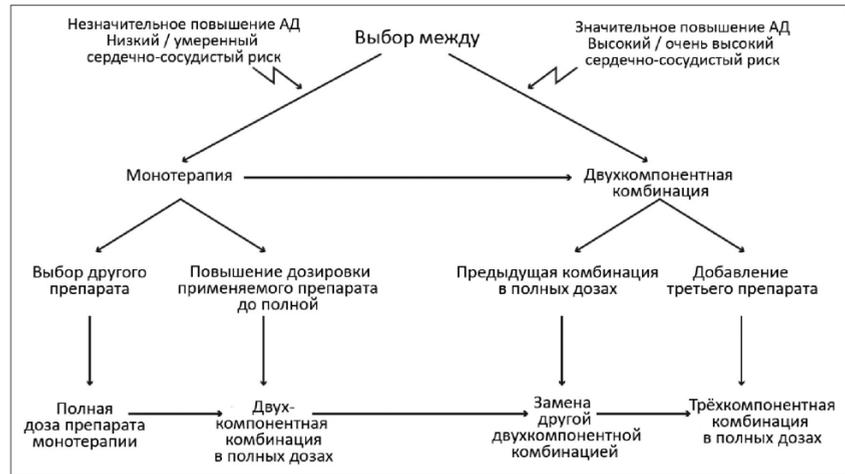


Рис. 1. Стратегии моно- и комбинированной терапии для достижения целевых значений АД

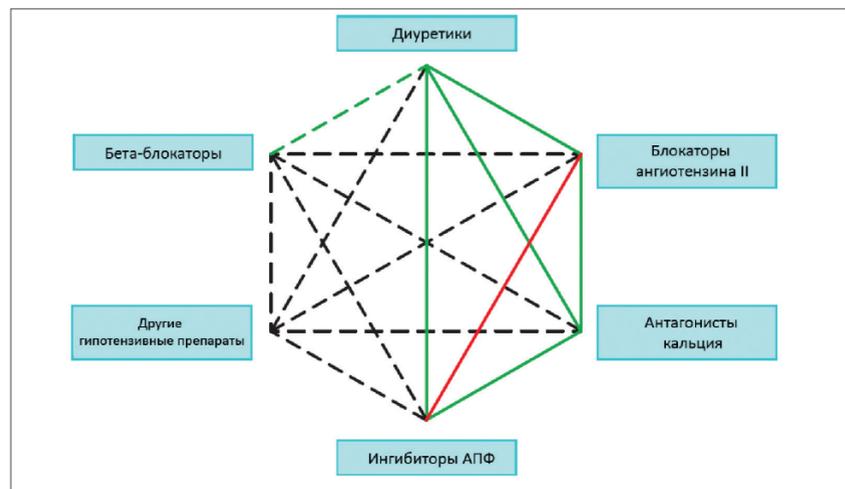


Рис. 2. Возможные комбинации классов антигипертензивных препаратов

приоритетной из-за возрастания риска возникновения случаев впервые выявленного СД у пациентов, имеющих к нему предрасположенность, в сравнении с другими комбинациями лекарственных средств. Единственная комбинация, которая не рекомендуется с позиции данных доказательной медицины, – это ИАПФ и БРА ввиду потенциальной возможности возникновения терминальной почечной недостаточности.

В настоящее время одной из наиболее рациональных признана комбинация ИАПФ и диуретика. При этом побочные эффекты препарата одной группы усиливают и пролонгируют действие лекарственного средства другой. Длительное применение тиазидного диуретика может сопровождаться компенсаторной гиперреинемией, направленной на сохранение уменьшающегося объема плазмы и межклеточной жидкости, и привести к гипокалиемии. Однако при использовании в качестве комбинации тиазидного диуретика с ИАПФ побочные явления диуретика нивелируются действием ИАПФ. Гиперреинемия обеспечивает длительный антигипертензивный эффект ИАПФ, не позволяя развиваться феномену ускользания РААС от контроля, а прием ИАПФ, в свою очередь, приводит к снижению уровня альдостерона и повышению уровня ионов K⁺.

Наиболее часто в фиксированных комбинациях с ИАПФ используется гидрохлортиазид в дозировках 12,5 и 25 мг, что способствует максимальному антигипертензивному эффекту при минимальной частоте развития побочных явлений. Поэтому при назначении конкретной комбинированной лекарственной формы следует особенно внимательно выбирать входящий в нее ингибитор АПФ (ИАПФ).

В настоящее время ИАПФ являются наиболее назначаемым классом антигипертензивных препаратов благодаря достоверным доказательствам их положительного влияния на регресс поражения органов-мишеней, выживаемость, клинические исходы при АГ. В многочисленных исследованиях были показаны преимущества лекарственных средств данной группы в снижении риска развития кардиоваскулярных осложнений

у пациентов с АГ, которые реализуются не только за счет уменьшения показателей АД, но и благодаря органопротекторным, вазодилатирующим и противовоспалительным эффектам. Применение препаратов этой группы оправдано на всех этапах СС-континуума – от факторов риска до поражения органов-мишеней и нарушения их функции.

Однако лекарственные средства данной группы отличаются по химической структуре и особенностях фармакокинетики, что подтверждают результаты РКИ, в которых показано, что у различных представителей этого класса имеет место неравнозначная способность предотвращать возникновение СС-событий. Например, исследование PEACE у больных ИБС, принимающих трандолаприл, не показало эффективности препарата в отношении первичной конечной точки – нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации миокарда и кардиоваскулярной смерти в сравнении с приемом плацебо. В исследовании QUIET у больных коронарным атеросклерозом без АГ добавление квинаприла к терапии в течение 3 лет не приводило к увеличению времени до первого кардиального осложнения, не влияло на частоту возникновения инфаркта миокарда и смертность. Кроме того, по данным исследования IMAGINE у пациентов с ИБС, перенесших аортокоронарное шунтирование, прием указанного препарата не повлиял на течение заболевания, развитие осложнений. Выбор ИАПФ должен осуществляться в зависимости от особенностей клинических проявлений заболевания, наличия и характера сопутствующей патологии у конкретного пациента, что диктует необходимость оценки не только общегрупповых свойств, но и отдельных характеристик препаратов.

Наиболее широкий спектр применения с точки зрения доказательной медицины в настоящее время имеет рамиприл. Эффективность этого препарата доказана на всех этапах СС-континуума, существуют данные, подтверждающие не только его органопротекторное, но и антиатеросклеротическое

Продолжение на стр. 24.

Л.В. Журавлева, д.м.н., профессор, Н.А. Лопина,
Харьковский национальный медицинский университет

Современная стратегия ведения пациентов с артериальной гипертензией

Продолжение. Начало на стр. 22.

действие (исследование SECURE). В то же время это свойство рамиприла не подтверждено в отношении других ИАПФ, в частности квинаприла и эналаприла (исследования QUIET и SCAT). Рамиприл – липофильный ИАПФ длительного действия, который представляет собой пролекарство. Образование активного метаболита рамиприлата происходит в печени. Благодаря высокой липофильности рамиприлат легко проникает в ткани-мишени: сердце, стенки кровеносных сосудов, почки, в которых избирательно ингибирует локальную продукцию АПФ, значительно превосходя подобный эффект у эналаприлата (активного метаболита эналаприла), периндоприлата (активного метаболита периндоприла). Преимуществом рамиприлата является два пути выведения из организма: через желудочно-

кишечный тракт (примерно 40%) и мочевыделительную систему (приблизительно 60%), что позволяет применять препарат у пациентов с умеренными нарушениями функции печени и почек. Период выведения лекарственного средства колеблется от 23 до 48 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки и повышает приверженность пациентов к лечению.

Эффективность рамиприла доказана в различных исследованиях на разных этапах СС-континуума: при АГ (CARE), АГ и ГЛЖ (HYCAR, RACE), ИБС, инфаркте миокарда (AIRE, AIREX), СД (AIRE, AIREX, HEART, NOPE, LORAMI, SECURE), хронической сердечной недостаточности (HYCAR, PLUR), хронической почечной недостаточности и протеинурии (DIAB-HYCAR, NOPE, MICRO-NOPE, REIN). У пациентов с АГ и различными сопутствующими факторами риска прием препарата ассоциировался

со снижением риска кардиоваскулярных осложнений и смерти.

В исследовании NOPE, которое длилось в течение 4,5 года и включало 9541 пациента с ИБС, было показано, что прием рамиприла ассоциировался снижением риска СС-смерти на 26%, нефатального инфаркта миокарда – на 20%, нефатального инсульта – на 32%; развития СД – на 34%, диабетических осложнений – на 16%. При этом эффекты препарата в равной степени проявлялись как у больных с нормальными показателями АД, так и у пациентов с АГ.

Особый интерес представляют результаты, полученные в ходе исследования MITRA PLUS, в котором сравнивали эффективность рамиприла и других ИАПФ, которые назначали пациентам после перенесенного инфаркта миокарда в условиях стационара. В группе, получавшей рамиприл, госпитальная летальность была ниже на 35%, частота нефатальных СС-событий в госпитальном периоде – на 21% (p<0,05) по сравнению с больными, получавшими другие ИАПФ. По данным исследования APRES (Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study), у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, перенесших реваскуляризацию, в группе рамиприла было

показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58%. В исследовании TRANSCEND, в котором сравнивалась эффективность телмисартана с таковой рамиприла, не было показано преимуществ телмисартана по влиянию на первичные конечные точки – инсульты, инфаркты миокарда, госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Нефропротекторное действие рамиприла показано в исследованиях у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией, что проявляется в снижении скорости клубочковой фильтрации, уменьшении протеинурии, торможении развития и прогрессирования патоморфологических изменений. По данным исследования REIN, продемонстрировано снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности у пациентов с ХБП без сопутствующего СД на 56%. В исследовании MICRO-NOPE у больных с сопутствующим СД и диабетической нефропатией на фоне снижения частоты кардиоваскулярных осложнений отмечалось уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приеме 10 мг/сут рамиприла. Однако в исследовании DIAB-HYCAR рамиприл в дозировке 1,25 мг/сут у пациентов с СД не показал влияния на СС-смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, развитие конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата и необходимость его назначения в терапевтических дозировках.

Применение рамиприла оправдано при АГ, гипертрофии миокарда левого желудочка у больных АГ; при сердечной недостаточности; в остром и отдаленном периодах инфаркта миокарда; при стабильном течении ИБС; у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда; у лиц с высоким риском кардиоваскулярных осложнений; при диабетической и недиабетической нефропатии. Клинические исследования, в которых была доказана эффективность рамиприла у пациентов с этими заболеваниями и состояниями, представлены в таблице 2.

Таким образом, основываясь на данных доказательной медицины, благодаря антигипертензивному действию рамиприла (оригинальный препарат Тритаце, Sanofi-Aventis, Франция); свойствам предупреждать поражение органов-мишеней, прогрессирование атеросклеротических изменений сосудистой стенки, возникновение новых случаев СД и его осложнений; осуществлять эффективную профилактику коронарных и цереброваскулярных событий, применение этого препарата оправдано на всех этапах СС-континуума. Результаты многочисленных плацебо-контролируемых РКИ подтвердили преимущества рамиприла в снижении кардиоваскулярной заболеваемости и смертности у пациентов с высоким СС-риском, в том числе у больных ИБС, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику и коронарное шунтирование.

У пациентов, нуждающихся в проведении комбинированной терапии, рационально применять фиксированную комбинацию рамиприла с гидрохлортиазидом (Тритаце плюс, Sanofi-Aventis, Франция). Результаты РКИ показали, что наиболее высокие протекторные эффекты рамиприла реализуются при его назначении в дозировках 5-10 мг/сут. Прием существующих фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазид (5 мг/12,5 мг, 10 мг/12,5 мг) обеспечивает высокую эффективность и приверженность больных к терапии.

В настоящее время для лечения резистентной АГ применяется почечная денервация. Однако необходимо проведение долгосрочных исследований, чтобы доказать более высокую эффективность и безопасность такого метода лечения в сравнении со стандартной лекарственной терапией, а также влияние его на показатели кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Таблица 2. Клинические исследования, посвященные эффективности рамиприла

Исследование	Участники	Дизайн	Результаты
CARE (Clinical Altace Real-world Efficacy)	Пациенты (n=11 000) с АГ 1-2 степени	Рамиприл однократно 2,5-10 мг/сут в течение 8 нед	Уменьшение САД и ДАД в среднем на 21/13 мм рт. ст. (p<0,0001); наиболее значимое снижение АД отмечено у пожилых пациентов, достигших целевого ДАД <90 мм рт. ст. или его снижения на 10 мм рт. ст. и более, в 87,2% случаев; у лиц с изолированной АГ уменьшение САД до целевых значений в 71,8% случаев
HYCAR (Hypertrophie Cardiaque et Ramipril)	Больные АГ и ГЛЖ	Изучение влияния двух доз рамиприла (5 и 1,25 мг) в сравнении с плацебо на степень регресса ГЛЖ в течение 6 мес	Показано дозозависимое кардиопротекторное действие рамиприла; в группе, принимавшей препарат в дозе 5 мг, масса миокарда снизилась на 20,3±6,6 г; в группе, принимавшей в дозе 1,25 мг, – на 13,0±7,8 г; в группе плацебо выросла на 9,1±7,2 г; подтверждена способность рамиприла оказывать органопротекторное (регресс ГЛЖ) действие независимо от уровня снижения АД
RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation)	Пациенты с АГ, ГЛЖ	Сравнение влияния рамиприла и β-блокатора атенолола на уровень АД, ГЛЖ; период наблюдения 6 мес	Показано преимущество рамиприла перед атенололом по способности вызывать регресс ГЛЖ при сопоставимом уровне снижения уровня АД
AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy)	Больные острым инфарктом миокарда	Пациентам (n=2006) с инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью рамиприл назначали на 3-10-й день от начала инфаркта в дозировках 2,5-5 мг 2 р/сут в течение 15 мес; в группе сравнения – плацебо	У пациентов, принимавших рамиприл, общая смертность снизилась на 27%, риск внезапной смерти – на 30%, повторного инфаркта, инсульта и тяжелой сердечной недостаточности – на 19%
AIREX (AIRE Extension study)	Пациенты с острым инфарктом миокарда	Период наблюдения 5 лет; участники исследования AIRE	У больных, принимавших рамиприл с 3-10-го дня от начала ИМ в течение 12,4 мес, повышался уровень выживаемости в ранние сроки заболевания и уменьшался риск смерти от всех причин на 36% по сравнению с пациентами группы плацебо в отдаленном периоде наблюдения
MITRA PLUS (Maximal Individual Therapy of Acute Myocardial Infarction PLUS registry)	Больные острым инфарктом миокарда	Сравнение эффективности рамиприла по сравнению с плацебо и другими ИАПФ у пациентов с острым инфарктом миокарда	Госпитальная летальность у больных, принимавших рамиприл, достоверно ниже, чем в группе плацебо, а также у пациентов, принимавших другой ИАПФ (p<0,05); частота нефатальных СС-событий также была достоверно ниже у больных, принимавших рамиприл, по сравнению с пациентами, принимавшими другие ИАПФ
HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)	Пациенты (n=9297) со стабильным течением ИБС высокого риска с СС-патологией, с/без СД, без признаков сердечной недостаточности	Рамиприл в дозах 2,5-10 мг/сут в сравнении с плацебо в течение 5 лет	Снижение уровней смертности от СС-событий на 26% (p<0,001), риска развития инфаркта – на 20% (p<0,001) и инсульта – на 32% (p<0,001), от любых причин – на 16% (p<0,005); уменьшение частоты реваскуляризации на 15% (p<0,002), остановки сердца – на 37% (p<0,03), развития сердечной недостаточности – на 23% (p<0,001), осложнений СД – на 16% (p<0,03)
SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated With Ramipril and Vitamin E)	Больные (n=732) с сосудистой патологией или СД с одним или более факторами риска	Изучение вазопротекторных свойств рамиприла (2,5 и 10 мг) и витамина E (400 ЕД/сут) на толщину комплекса интима-медиа сонных артерий в сравнении с плацебо	Показано дозозависимое антиатеросклеротическое действие рамиприла, которое подтверждалось замедлением темпов прогрессирования атеросклеротического процесса. Скорость утолщения толщин интима-медиа в группе плацебо – 0,0217 мм/год, в группе рамиприла в дозе 2,5 мг – 0,0180 мм/год, в дозе 10 мг/сут – 0,0137 мм/год, что соответствовало замедлению прогрессирования атеросклеротического процесса на 37% в сравнении с приемом плацебо (p=0,033); применение витамина E сопоставимо с плацебо
REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy)	Пациенты (n=352) с ХБП и протеинурией без СД, с АГ или без нее	Рамиприл в дозах 2,5-5 мг в сравнении с плацебо	Снижение риска развития конечной стадии почечной недостаточности на 56%; снижение риска прогрессирования протеинурии у больных, принимавших рамиприл, более чем в 2 раза (на 52%)
MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heart Outcomes Prevention Evaluation)	Больные (n=3654) с диабетической нефропатией	Рамиприл в дозе 10 мг/сут в сравнении с плацебо	На фоне снижения частоты кардиоваскулярных осложнений отмечалось уменьшение риска развития протеинурии на 24% при приеме рамиприла
ATLANTIS (ACE-Inhibitor trial to Lower Albuminuria in Normotensive Insulin-dependent Subjects)	Пациенты (n=334) с СД 1 типа и микроальбуминурией без АГ	Рамиприл в дозах 1,25 и 5 мг/сут в течение 2 лет	Подтвержден нефропротекторный эффект малых доз рамиприла; показана дозозависимая эффективность препарата; достижение нормоальбуминурии у 11% лиц, принимающих рамиприл в дозе 1,25 мг, и у 20% лиц, принимающих в дозе 5 мг
DIAB-HYCAR (Non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril)	Больные (n=4912) с СД	Рамиприл в дозе 1,25 мг/сут	Отсутствие подтверждений по влиянию рамиприла в низкой дозе на СС-смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, конечной стадии почечной недостаточности при незначительном уменьшении протеинурии, что подтвердило дозозависимый эффект препарата и необходимость его назначения в терапевтических дозировках
APRES (The Angiotensin-converting enzyme inhibition Post Revascularization Study)	Пациенты со стабильной стенокардией напряжения, перенесшие реваскуляризацию	Изучение эффективности влияния рамиприла в дозах 2,5-10 мг в сравнении с плацебо	В группе рамиприла было показано снижение частоты инфаркта миокарда, смерти и сердечной недостаточности на 58%