

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (Хартил[®]-АМ) в пацієнтів з гіпертензією і діабетом

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати в усьому світі, зокрема в Угорщині. Захворюваність і смертність серед пацієнтів з ЦД приблизно в 4 рази вищі порівняно із загальною популяцією. Діабет часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ). У Фрамінгемському дослідженні АГ зустрічалась у 1,5 рази частіше в пацієнтів з ЦД порівняно з популяцією без діабету. Згідно з Угорським реєстром гіпертензії, 80% пацієнтів з ЦД мають підвищений артеріальний тиск (АТ). У дослідженні UKPDS після 8 років спостереження було продемонстровано, що в учасників з ЦД 2 типу більш інтенсивний контроль АТ (144/82 vs 154/87 мм рт. ст.) знижує ризик інсульту на 44%, мікросудинних ускладнень на 37%, ускладнень діабету на 24% і смерті від діабету на 32%.

Сучасна настанова Європейського товариства гіпертензії і Європейського товариства кардіології (ESH/ESC) рекомендує цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст. У пацієнтів з АГ і ЦД фармакотерапію слід починати з комбінації двох антигіпертензивних препаратів, які діють протягом 24 год. Прийом ліків 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів до лікування і зменшує добові коливання АТ. Ці позитивні ефекти посилюються в разі застосування фіксованих комбінацій.

У підгрупі пацієнтів з ЦД – учасників дослідження NOPE – інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) раміприл знижував кумулятивний ризик кардіоваскулярних подій на 25%, зокрема інфаркту міокарда на 22% й інсульту – на 25%. Крім того, лікування раміприлом асоціювалось зі зниженням розвитку нефропатії на 24% і ретинопатії, що потребувала лазеротерапії, на 22%.

Комбінація ІАПФ і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) протягом багатьох років успішно застосовується в антигіпертензивній терапії. БКК проявляють легкий діуретичний ефект, підвищуючи активність симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). ІАПФ зменшують ці ефекти, а також попереджують набряк гомілки – побічне явище дигідропіридинових БКК. Обидва класи препаратів є метаболічно нейтральними і не викликають побічних ефектів з боку центральної нервової системи.

В угорському проспективному дослідженні ІV фази RAMONA оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну в різних дозах у раніше лікованих пацієнтів з легкою або середньої тяжкості АГ (n=6423), які не досягли цільового рівня АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. На завершальному етапі дослідження середній АТ (157/91 мм рт. ст. на момент включення) знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. Завдяки лікуванню фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну 52,4% пацієнтів досягли цільового АТ. Враховуючи тісний взаємозв'язок між АГ і ЦД, було окремо проаналізовано ефективність, безпеку і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну,

а також метаболічні параметри в підгрупі пацієнтів – учасників дослідження RAMONA, які мали супутній ЦД.

Метоги

Популяція дослідження і збір даних

У дослідження RAMONA включали пацієнтів віком ≥18 років з легкою або середньої тяжкості АГ, яким не вдалося досягти цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди; низький комплаєнс; гіперчутливість до досліджуваних препаратів; вторинна гіпертензія; вагітність; зловживання новотворення з низькою очікуваною тривалістю життя; погано контрольований діабет; значні лабораторні відхилення (зокрема, гіперкаліємія); інші протипоказання до призначення раміприлу або амлодипіну. Дослідження проводилось відповідно до стандартів Гельсінської декларації і було схвалено локальним комітетом з етики.

Вимірювання АТ і лабораторні тести

Протягом 4 міс спостереження пацієнти здійснювали 3 візити в клініку

(у 1-й день – візит 1; через 1 міс – візит 2; через 4 міс – візит 3), під час яких вимірювали АТ за допомогою валідованих сфінгмоманометрів (2 вимірювання з інтервалом 2 хв). Кожен пацієнт отримував 1 з 4 фіксованих комбінацій раміприлу/амлодипіну (Хартил[®]-АМ, Egis, Угорщина; 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг відповідно) залежно від вихідних рівнів АТ і з можливою титрацією дози за рішенням лікаря.

Лабораторні параметри (загальний аналіз крові з формулою, аналіз сечі, показники ниркової і печінкової функції, електроліти, глюкозу крові, холестерин сироватки, сечову кислоту, тригліцериди, креатинкіназу) визначали на візитах 1 і 3.

Статистичний аналіз

Вихідні характеристики наведені у вигляді середніх ± стандартне відхилення для безперервних змінних і у вигляді числових значень (відсотків) для категорійних змінних. Усі дані аналізувала незалежна статистична компанія Web2 Research Kft. (м. Будапешт, Угорщина) із застосуванням програмного забезпечення SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., США). Різницю вважали статистично значимою при p<0,05.

Результати

Вихідні характеристики

Загалом у дослідженні RAMONA взяли участь 9169 пацієнтів, з них 6423 повністю завершили спостереження. Із цих 6423 пацієнтів 1276 (19,9%) мали діабет. Середній вік пацієнтів з ЦД становив 64,2±10,0 років, чоловіків було 707 (55,4%). На момент включення індекс маси тіла (ІМТ) становив 30,1±5,1 кг/м², АТ – 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. Тривалість

АГ становила 12,7±8,4 року. До початку лікування раміприлом/амлодипіном легку АГ мали 514 (40,3%) хворих, АГ середньої тяжкості – 762 (59,7%) пацієнта.

Серед 1276 пацієнтів з діабетом у 1255 (98,4%) були присутні додаткові фактори кардіоваскулярного ризику, зокрема дисліпідемія – у 1077 хворих (84,4%), вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років) – у 826 (64,7%), ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²) – у 586 (45,9%), куріння – у 298 (23,4%), сімейний анамнез (ранній гострий інфаркт міокарда) – у 277 (21,7%) і гіперурикемія – у 269 (21,1%) пацієнтів. Ураження органів-мішеней мали 622 (48,7%) хворих, зокрема гіпертрофію лівого шлуночка – 415 (32,5%), атеросклероз сонних артерій – 285 (22,3%), підвищений рівень креатиніну сироватки – 71 (5,6%), мікроальбумінурію – 117 (9,2%), швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м² – 106 (8,3%) пацієнтів.

Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну

Після 4 міс лікування (візит 3) цільового АТ (первинна кінцева точка) було досягнуто у 891 (69,8%) пацієнта. Раніше ці хворі мали неконтрольований АТ, незважаючи на прийом різноманітних антигіпертензивних препаратів (β-блокаторів, БКК, діуретиків тощо) (табл. 1). У таблиці 2 наведено дози раміприлу/амлодипіну, які отримували пацієнти.

Артеріальний тиск знизився зі 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9/79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. (візит 3), що відповідало значному зниженню на 16,6/12,3% (p<0,0001). На візитах 2 і 3 цільового АТ досягли 32,3 і 69,8% пацієнтів відповідно (p<0,0001), при цьому вірогідність досягнення цільового АТ була дозозалежною. На візиті 3 цільовий АТ відзначався у 24,1; 21,8; 20,5 і 1,8% пацієнтів, які отримували раміприл/амлодипін 10/10, 5/5, 10/5 і 5/10 мг відповідно (табл. 3). Зниження АТ супроводжувалось змінами частоти серцевих скорочень. Цей показник знизився з 78,0±8,5 уд./хв (візит 1) до 72,9±6,0 уд./хв (візит 3), що відповідало значному зниженню на 5,1±7,5 уд./хв (p<0,0001).

Як вторинні кінцеві точки в дослідженні визначалися безпека і метаболічні ефекти лікування фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну в підгрупі пацієнтів з ЦД. Стосовно ліпідного статусу: рівень загального холестерину знизився з 5,5±1,13 ммоль/л (візит 1) до 5,2±0,95 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), холестерин ліпопротеїнів низької щільності – з 3,2±0,93 до 3,0±0,77 ммоль/л (p<0,0001), тригліцеридів – з 2,2±1,14 до 2,0±1,97 ммоль/л (p<0,0001), при цьому концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищилася з 1,3±0,42 до 1,35±0,3 ммоль/л (p=0,0001).

Таблиця 1. Антигіпертензивні препарати, які пацієнти з АГ і ЦД (n=1276) отримували до включення в дослідження

Препарати	n (%)
Бета-блокатори	757 (59,3)
Діуретики	409 (31,3)
БРА	156 (12,2)
ІАПФ	798 (36,2)
α ₁ -Агоністи	98 (7,7)
БКК	588 (46,1)
Препарати центральної дії	111 (6,6)

Примітка: БРА – Блокатори рецепторів ангіотензину II

Таблиця 2. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами, n (%)

Раміприл/амлодипін	Візит 1	Візит 2	Візит 3
5/5 мг	502 (39,3)	372 (29,2)	358 (28,1)
5/10 мг	72 (5,6)	67 (5,3)	66 (5,2)
10/5 мг	338 (26,5)	381 (29,9)	374 (29,3)
10/10 мг	364 (28,5)	456 (35,7)	478 (37,5)

Таблиця 3. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на візитах 2 і 3, n (%)

Раміприл/амлодипін	Візит 2	Візит 3	p
Всі дози	412 (32,3)	891 (69,8)	<0,0001
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	<0,0001
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	<0,0001
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	<0,0001
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	<0,0001

Рівень глюкози крові натще знизився з $7,2 \pm 1,88$ ммоль/л (візит 1) до $6,7 \pm 1,38$ ммоль/л (візит 3; $p < 0,0001$), рівень HbA1c — з $7,9 \pm 1,78$ до $7,6 \pm 1,83\%$ ($p < 0,0001$). Інші лабораторні параметри суттєво не змінювались. В усіх застосованих дозах фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну добре переносилась, побічні реакції не спостерігались.

Обговорення

У 4-місячному проспективному спостережному клінічному дослідженні IV фази пацієнтів з АГ і ЦД фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну значно знизила АТ і покращила інші фактори кардіоваскулярного ризику. У хворих, які раніше отримували антигіпертензивну терапію, але не досягали цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.), перехід на фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну забезпечив зниження АТ в середньому на 26,6/1,7 мм рт. ст. і загальний контроль АТ 69,8%. Значне зниження АТ відзначалось вже після 1 міс прийому фіксованої комбінації. Це дуже важливо, оскільки в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що частота відповіді після 1 міс лікування є предиктором зниження віддаленого ризику кардіоваскулярних подій і покращення виживаності в пацієнтів з АГ і ЦД.

Результати дослідження свідчать, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну може мати значні довгострокові переваги стосовно майбутніх кардіоваскулярних подій. Слід наголосити, що зафіксований показник досягнення цільового АТ можна ще покращити шляхом призначення максимальних доз раміприлу й амлодипіну в складі фіксованої комбінації (10/10 мг), оскільки цю дозу на візиті 3 отримували лише 37,5% пацієнтів.

Після 4 міс лікування покращились всі ліпідні параметри, що також є важливим у пацієнтів з АГ і ЦД. Крім того, спостерігались сприятливі зміни вуглеводного метаболізму, про що свідчило помірне, але статистично значиме зниження рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Протягом 4 міс терапії жодних побічних ефектів не реєструвалось.

У схожому 18-місячному проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні АТАР, виконаному в Бразилії, Miranda і співавт. (2008) вивчали ефективність і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну. Пацієнтам з есенціальною АГ 1 або 2 стадії призначали раміприл/амлодипін 2,5/2,5 мг або монотерапію амлодипіном 2,5 мг з подальшою титрацією до 5/5 → 10/10 мг (раміприл/амлодипін) або 5 → 10 мг (амлодипін) залежно від рівня АТ. У цьому дослідженні середні рівні АТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були значно нижчими в пацієнтів, які використовували фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну, порівняно з хворими, які отримували монотерапію амлодипіном.

Сучасні рекомендації ESH/ESC наголошують на важливості інгібування активності РААС в лікуванні первинної АГ. Цього можна досягти шляхом призначення ІАПФ або БРА. Нещодавній метааналіз показав, що в пацієнтів з діабетом ІАПФ знижують загальну смертність, кардіоваскулярну смертність і частоту великих кардіоваскулярних подій, при цьому БРА не чинять позитивного впливу на такі кінцеві точки. Отже, ІАПФ слід вважати першою лінією терапії для зменшення надлишкових захворюваності і смертності в цій популяції. Комбінація ІАПФ з БКК дозволяє отримати синергічні антигіпертензивні ефекти і мінімізувати вірогідність побічних

реакцій (зокрема, периферичних набряків, властивих дигідропіридинним БКК). В антигіпертензивній гілці дослідження ASCOT (ASCOT-BPLA) комбінація ІАПФ і БКК була більш ефективною в зниженні ризику смерті і великих кардіоваскулярних подій порівняно з традиційною терапією β-блокатором і тіазидним діуретиком.

Серед недоліків проведеного дослідження слід зазначити відсутність рандомізації і нетривалий період спостереження. Проте його важливою перевагою є те, що докази ефективності і безпеки фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну були отримані в умовах реальної клінічної практики.

Таким чином, у пацієнтів з АГ і ЦД з високим кардіоваскулярним ризиком, які не досягали цільового АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії багатьма класами препаратів, фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну (Хартил®-АМ, Egis) є високоефективною, добре переноситься і має додаткові сприятливі метаболічні ефекти.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. Chin Med J (Engl). 2016 May 20; 129(10): 1224-8.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



ДЛЯ КАРДІОЛОГІЇ

Хартил®

РАМІПРИЛ

АГ 1-2 ст., високій КВ ризик

Хартил®-Н

РАМІПРИЛ+ГІДРОХЛОРОТІАЗИД

АГ + набряки, високій ДАТ

Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН

АГ 2-3 ст., у пацієнтів з метаболічним синдромом, високим КВ ризиком, ізольована САГ

Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

АГ, стенокардія

Егілок®

МЕТОПРОЛОЛ

АГ, ІКС, тахіаритмії, профілактика мігрені

АГ — артеріальна гіпертензія
 ДАТ — діастолічний артеріальний тиск
 ІХС — ішемічна хвороба серця
 КВ ризик — кардіо-васкулярний ризик
 САГ — систолічна артеріальна гіпертензія.

Препарати мають протипоказання та побічні ефекти. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відшукатись за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Хартил Р.П. № UA/3196/01/02-04; Хартил-Н Р.П. UA/6486/01/01-02; Хартил АМ Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03.
 Алотендин Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04; Егілок Р.П. № UA/9635/01/01-03.
 Виробник: Фармацевтичний завод ЕПІС/EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС» ЮТІКАЛС ПЛС в Україні:
 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
 Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38