

Преимущества фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией: анализ в подгруппах пациентов исследования RAMONA

Артериальная гипертензия (АГ) оказывает существенное влияние на прогноз больных сахарным диабетом (СД), значительно повышая риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, которые являются главными причинами их преждевременной смерти. Подходы к лечению АГ у больных СД значительно отличаются от подходов к лечению неосложненной гипертонической болезни. При выборе лекарственного препарата для длительной терапии АГ у больных СД следует учитывать не только выраженность его антигипертензивного действия, но и возможное влияние на углеводный обмен и патогенетические механизмы АГ. Стабилизация уровня артериального давления (АД), достижение целевых уровней, снижение вероятности сердечно-сосудистых событий достигаются в настоящее время путем назначения нескольких антигипертензивных препаратов, а также использования комбинированных антигипертензивных лекарственных средств. При комбинированной терапии АГ предпочтительнее использование фиксированных комбинаций, одним из ярких примеров которых может служить фиксированная комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокатора кальциевых каналов (БКК) – амлодипина и рамиприла.

Распространенность СД 2 типа стремительно растет во всем мире. Заболеваемость и смертность среди пациентов с СД 2 типа почти в 4 раза превышают статистические показатели в общей популяции. Известно, что частота случаев развития АГ у лиц с СД 2 типа превосходит таковую у населения в целом: так, исследование Framingham показало, что АГ в 1,5 раза чаще наблюдается у больных СД по сравнению с пациентами без данного заболевания. Кроме того, согласно данным Венгерского реестра случаев АГ у 80% пациентов с СД 2 типа повышено АД. В проспективном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), оценивающем влияние строгого контроля АД при СД 2 типа на протяжении 8,4-летней медианы наблюдения, было показано, что среднее значение АД было значительно ниже в группе строгого контроля (144/82 мм рт. ст.) по сравнению с группой, где контроль АД был менее жестким (154/87 мм рт. ст.). Различия между группами строгого и менее строгого контроля АД в снижении риска развития конечных

точек, связанных с СД, составило 24%, летальных исходов, связанных с СД, – 32%, инсульта – 44%, а конечных точек, касающихся поражения микрососудистого русла, – 37%. В дополнение одним из важных результатов исследования было то, что почти трети пациентов в группе жесткого контроля АД для достижения адекватных цифр последнего требовалось назначение ≥ 3 антигипертензивных препаратов.

Последние рекомендации Европейского общества гипертензии (ESH), Европейского общества кардиологов (ESC) и Венгерского общества гипертензии предусматривают целевой уровень АД $< 140/85$ мм рт. ст. Согласно современным руководствам стартовая фармакотерапия пациентов с СД и нелеченной АГ должна представлять собой ежедневный прием комбинации двух антигипертензивных препаратов 24-часового действия. Однократный прием комбинированных препаратов позволяет быстро уменьшить колебания АД и существенно улучшить приверженность пациентов к лечению. При этом наиболее предпочтительным является назначение фиксированных комбинаций лекарственных средств 24-часового действия различных классов.

В подгруппе больных СД, участвующих в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation; MICRO-HOPE), снижение риска кардиоваскулярных событий (КВС) оказалось более значительным, поскольку частота регистрации кумулятивных первичных сердечно-сосудистых конечных точек уменьшилась на 25%, в том числе вероятность развития инфаркта миокарда (на 22%) и инсульта (на 33%). В дополнение у пациентов с СД значительно снизилась частота возникновения отдельных микрососудистых осложнений, о чем свидетельствовало сокращение случаев нефропатии (на 24%) и ретинопатии, требующей лазерной терапии (на 22%), в то время как частота

развития комбинированных микрососудистых событий (нефропатия, необходимость в диализе и лазерной терапии) уменьшилась на 16%.

Комбинация иАПФ с БКК в течение многих лет успешно используется для антигипертензивной терапии за счет снижения повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и уменьшения сосудистого сопротивления. ИАПФ и БКК дополняют и потенцируют разнонаправленное положительное влияние друг друга: так, активация симпатoadrenalовой системы и РААС, развивающаяся под влиянием антагониста кальция, нивелируется иАПФ. ИАПФ также уменьшают выраженность отека голеней, вызванного БКК дигидропиридинового ряда. Большим преимуществом комбинации иАПФ и БКК является метаболическая нейтральность препаратов обеих групп, а также отсутствие побочных эффектов лечения со стороны центральной нервной системы.

В открытом проспективном исследовании RAMONA, проведенном венгерскими специалистами, изучались эффективность и безопасность фиксированных комбинаций рамиприла и амлодипина с различными вариантами дозировок компонентов у пациентов с легкой или умеренной АГ ($n=6423$), не достигших целевого уровня АД, несмотря на предыдущую антигипертензивную терапию. Согласно результатам исследования к концу периода наблюдения среднее значение исходного АД ($157/91$ мм рт. ст.) уменьшилось на $26,4/11,8$ мм рт. ст., а целевое АД было достигнуто у 52,4% участников. Учитывая тот факт, что СД ассоциирован с высоким сердечно-сосудистым риском, эффективный и метаболически нейтральный контроль АД особенно важен в данной группе больных.

Цель настоящего анализа в подгруппах участников исследования RAMONA заключалась в оценке эффективности, переносимости, а также влияния 4-месячной терапии фиксированной комбинацией рамиприла/амлодипина на метаболические параметры пациентов с СД и АГ, не достигших целевого уровня АД, несмотря на предшествующую антигипертензивную терапию.

Методы

Проспективное обсервационное открытое клиническое исследование IV фазы RAMONA заключалось в мониторинге эффективности и безопасности фиксированных комбинаций рамиприла и амлодипина с различными вариантами дозировок компонентов у пациентов с легкой или умеренной АГ, ранее уже получавших лечение антигипертензивными препаратами. Исследование проводилось в соответствии с этическими стандартами, описанными в Хельсинкской декларации, и было одобрено соответствующим комитетом по этике.

Эксперты проанализировали данные участников испытания RAMONA старше 18 лет с СД и легкой или умеренной АГ, не достигших целевого уровня АД ($< 140/85$ мм рт. ст. согласно последним рекомендациям ESH/ESC), несмотря на соответствующую терапию, что подтверждалось результатами измерений АД, проводимых в амбулаторных условиях. Из исследования исключались: пациенты, не подписавшие информированного согласия на участие в испытании, беременные, больные с низкой приверженностью к лечению, с известной гиперчувствительностью к любому из компонентов исследуемой терапии, вторичной АГ, новообразованиями с коротким ожидаемым сроком жизни, плохо контролируемым СД, тяжелыми пороками сердца, клинически значимыми отклонениями в лабораторных исследованиях, особенно с гиперкалиемией, а также другими известными противопоказаниями к терапии рамиприлом или амлодипином.

На протяжении 4 мес лечения участники совершали три визита в клинику (1-й визит – в 1-й день, 2-й визит – спустя 1 мес, 3-й визит – на 4-й месяц) для измерения АД (учитывались результаты двух измерений с 2-минутным интервалом) и возможной коррекции дозы

Таблица 1. Базовая антигипертензивная и липидоснижающая терапия у пациентов с СД и АГ ($n=1276$)

Препарат	n (%)
β -блокаторы	757 (59,3)
Диуретики	409 (31,3)
Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	156 (12,2)
иАПФ	798 (36,2)
α_1 -агонисты	98 (7,7)
БКК	588 (46,1)
Препараты центрального действия	111 (6,6)

Таблица 2. Последовательно применяемые фиксированные дозировки рамиприла/амлодипина при каждом посещении ($n=1276$)

Фиксированные дозировки рамиприла/амлодипина	Визит 1, n (%)	Визит 2, n (%)	Визит 3, n (%)
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)

Таблица 3. Фиксированные дозировки рамиприла/амлодипина, применяемые у пациентов, достигших целевого уровня АД на 2-м и 3-м визитах ($n=1276$)

Фиксированные дозировки рамиприла/амлодипина	Визит 2, n (%)	Визит 3, n (%)	Значение p
Все дозы	412 (32,3)	891 (69,8)	0,000
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	0,000
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	0,000
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	0,000
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	0,000

принимаемых лекарственных средств. Каждый пациент получал одну из четырех фиксированных дозировок рамиприла/амлодипина (5/5, 5/10, 10/5 или 10/10 мг), назначаемых лечащим врачом в зависимости от уровня АД, с титрованием дозы при необходимости.

Лабораторные исследования, включающие общие анализы крови и мочи, оценку функции почек, определение плазменного уровня электролитов, глюкозы, холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, биохимических показателей функции печени, креатинкиназы, были выполнены натощак на 1-м и 3-м визитах.

Результаты

Критериям включения в исследование RAMONA соответствовали 9169 пациентов, из которых 6423 завершили испытание. Из 6423 участников у 1276 (19,9%) был выявлен СД 2 типа (средний возраст — 64,2±10,0 лет; 707 (55,4%) — мужчины, 569 (44,6%) — женщины; индекс массы тела (ИМТ) — 30,1±5,1 кг/м²; исходный уровень АД — 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. при средней длительности течения АГ 12,7±8,4 года). На момент включения в исследование 514 пациентов с СД (40,3%) страдали легкой АГ, а 762 пациента (59,7%) — умеренной АГ. У 1255 (98,4%) из 1276 больных СД были выявлены факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее распространенным из которых являлась дислипидемия, обнаруженная у 1077 (84,4%) пациентов. Другими факторами риска были возраст (мужчины >55 лет, женщины >65 лет) — в 64,7% случаев (n=826), ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) — в 45,9% (n=586), курение — в 23,4% (n=298), отягощенный семейный анамнез (случаи раннего острого инфаркта миокарда) — в 21,7% (n=277) и гиперурикемия в 21,1% случаев (n=269).

Поражения органов-мишеней имели место у 48,7% пациентов (n=622) и наблюдались у большинства больных с СД и АГ уже на начальном этапе исследования. Гипертрофия левого желудочка регистрировалась у 415 (32,5%) пациентов, каротидные бляшки — у 285 (22,3%), повышенный уровень сывороточного креатинина — у 71 (5,6%), микроальбуминурия — у 117 (9,2%) и снижение скорости клубочковой фильтрации (<60 мл/мин/1,73 м²) — у 106 (8,3%) пациентов.

Спустя 4 мес терапии фиксированными комбинациями рамиприла/амлодипина целевого уровня АД удалось достичь у 891 (69,8%) участника (первичная конечная точка; 3-й визит). Большинство больных исходно принимали антигипертензивные препараты различных классов (например, β-блокаторы, БКК, диуретики и т.д.) и антигиперлипидемические средства (например, статины; табл. 1). Предпочтительная дозировка фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина определялась в зависимости от уровня АД пациентов, оцениваемого при каждом посещении (используемые дозировки указаны в таблице 2).

Показатели АД снизились со 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. до 130,9/79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. (1-й визит), значительно уменьшившись на 16,6/12,3% к 3-му посещению (p=0,000). На 2-м и 3-м визитах 32,3 и 69,8% участников соответственно достигли целевого АД (p=0,000). Эффект терапии в отношении достижения целевого АД носил дозозависимый характер. На 3-м визите 24,1% больных, получавших фиксированную дозировку рамиприла/

амлодипина 10/10 мг; 21,8%, получавших 5/5 мг; 20,5%, получавших 10/5 мг; и 1,8%, получавших 5/10 мг, достигли целевого АД (табл. 3). Снижение АД сопровождалось изменениями сердечного ритма: так, частота сердечных сокращений на 1-м визите уменьшилась с 78,0±8,5 уд/мин до 72,9±6,0 уд/мин к 3-му визиту, со значительным снижением на 5,1±7,5 уд/мин (p=0,000).

Вторичными конечными точками исследования служили безопасность и метаболические эффекты фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина в подгруппе пациентов с СД 2 типа. К концу периода исследования наблюдались снижение уровня общего холестерина с 5,50±1,13 (1-й визит) до 5,20±0,95 ммоль/л (3-й визит; p=0,000), холестерина липопротеинов низкой плотности — с 3,20±0,93 (1-й визит) до 3,00±0,77 ммоль/л (3-й визит; p=0,000), триглицеридов — с 2,20±1,14 (1-й визит) до 2,00±1,97 ммоль/л (3-й визит; p=0,000) и увеличение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности — с 1,30±0,42 (1-й визит) до 1,35±0,30 ммоль/л (3-й визит; p=0,001). Было обнаружено, что концентрация глюкозы крови натощак уменьшилась с 7,20±1,88 (1-й визит) до 6,70±1,38 ммоль/л (3-й визит; p=0,000), а HbA_{1c} — с 7,90±1,78% (1-й визит) до 7,60±1,83% (3-й визит; p=0,000). Специалисты не зафиксировали каких-либо существенных изменений в других лабораторных показателях.

Все фиксированные дозировки рамиприла и амлодипина хорошо переносились и не были связаны с развитием неблагоприятных событий.

Обсуждение

В течение 4-месячного открытого проспективного клинического исследования IV фазы у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском наблюдалось значительное улучшение показателей АД на фоне лечения фиксированной комбинацией рамиприла и амлодипина. У участников настоящего испытания, ранее уже получавших антигипертензивные препараты, но не достигших целевого АД (<140/85 мм рт. ст.), смена исходной терапии на терапию фиксированной комбинацией рамиприла/амлодипина привела к снижению АД на 26,6/1,7 мм рт. ст. и общему уровню контроля АД в 69,8%. У больных АГ и СД 2 типа значительное снижение АД отмечалось уже спустя 1 мес после применения фиксированных дозировок рамиприла и амлодипина, что важно, поскольку считается, что подобный ранний клинический ответ на лечение является прогностически значимым в отношении кардиоваскулярного риска в долгосрочной перспективе, а также выживаемости пациентов с СД 2 типа и гипертонической болезнью. Полученные данные свидетельствуют о том, что фиксированная комбинация рамиприла/амлодипина обладает рядом значительных долгосрочных преимуществ в отношении риска поздних КВС.

По мнению специалистов, частота достижения целевого уровня АД может быть повышена посредством доведения дозировок фиксированных комбинаций рамиприла/амлодипина до максимума (10/10 мг). Учитывая тот факт, что у 84,4% участников исследования имела место дислипидемия, нельзя пренебрегать метаболическими эффектами исследуемого антигипертензивного лечения. На фоне 4-месячной терапии рамиприлом/амлодипином наблюдалось значительное улучшение всех показателей липидного обмена, что

определенно важно при лечении АГ у пациентов с СД 2 типа. В дополнение положительные изменения наблюдались и в показателях углеводного обмена, о чем свидетельствовало значительное снижение концентрации глюкозы крови натощак и HbA_{1c}. Специалистами не было зафиксировано каких-либо побочных эффектов, связанных с исследуемым лечением.

Аналогичное испытанию RAMONA 18-недельное проспективное рандомизированное двойное слепое исследование в Бразилии заключалось в сравнении эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией амлодипина/рамиприла и монотерапии амлодипином. Участники с гипертонической болезнью I или II стадии были рандомизированы для получения комбинации рамиприла/амлодипина 2,5/2,5 мг или амлодипина 2,5 мг, с последующим титрованием дозы (с учетом уровня АД) до 5/5 мг, затем 10/10 и 5 мг, затем 10 мг соответственно. Согласно полученным результатам средние изменения показателей систолического и диастолического АД, определенных посредством 24-часового амбулаторного мониторингирования, были более значительными у пациентов, получавших комбинированное лечение, чем у больных, получавших монотерапию.

В последних рекомендациях ESH/ESC подчеркивается важность ингибирования активности РААС при лечении первичной АГ. Ингибирование гиперактивности РААС может быть достигнуто под действием либо иАПФ, либо БРА. Недавний метаанализ (J. Cheng et al. JAMA Intern. Med. 2014; 174: 773-85) показал, что иАПФ снижают смертность от всех причин, а также смертность от кардиоваскулярных заболеваний различной тяжести у больных СД, тогда как БРА не демонстрируют эффективности в отношении данных показателей. Следовательно, иАПФ следует рассматривать как препараты первой линии терапии пациентов с СД 2 типа для снижения заболеваемости и смертности в данной популяции. Комбинация иАПФ и БКК, помимо синергии гипотензивного эффекта каждого из компонентов, обладает дополнительным преимуществом — минимизирует побочные эффекты отдельных компонентов (например, отек под действием дигидропиридинов). В исследовании The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial было показано, что терапия комбинацией иАПФ и БКК была более эффективной в снижении АД, а также уменьшении уровня смертности и риска крупных сердечно-сосудистых событий, чем традиционная терапия комбинацией β-блокатор + тиазидный диуретик.

Таким образом, применение фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина является эффективным методом терапии больных СД и АГ с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, ранее не достигших целевых показателей АД. Кроме того, описанный вариант терапии обладает хорошим профилем безопасности и переносимости, а также благоприятным метаболическим профилем, оказывая положительное влияние на углеводный и липидный обмен.

Адаптировано по: Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. Chin. Med. J. 2016; 129: 1224-8.

Подготовила Дарья Коваленко





Хартил® АМ

РАМИПРИЛ+АМЛОДИПІН

БІЛЬШЕ, НІЖ
ПРОСТЕ
ПОЄДНАННЯ

Показання: лікування артеріальної гіпертензії

Хартил® АМ слід приймати щодня 1 раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі.

Протипоказання, пов'язані із застосуванням рамиприлу та амлодипіну: ангіоневротичний набряк, виражений двобічний стеноз ниркових артерій, артеріальна гіпотензія, підвищена чутливість до діючої речовини, стеноз устя аорти, нестабільний гемодинамічний стан після гострого інфаркту міокарда. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Виробник EGIS Pharmaceuticals PLC., Угорщина. Категорія відпуску: за рецептом. Р.П. UA/13634/01/02; UA/13636/01/01; UA/13635/01/01; UA/13634/01/03



Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04113, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.

Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

