

Лікування артеріальної гіпертензії в сучасних умовах: акцент на периндоприл і його комбінацію з амлодипіном

Підвищений артеріальний тиск (АТ) робить значний внесок у загальну смертність у всьому світі (Global Burden of Disease Study, 2016). Всесвітня організація охорони здоров'я вказує, що артеріальна гіпертензія (АГ) спричиняє кожну восьму смерть на планеті, виступаючи третьою за частотою причиною смерті (WHO, 2013). Це обґрунтовує беззаперечну важливість своєчасної та повноцінної корекції АГ.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (2018) перелічують п'ять основних класів антигіпертензивних препаратів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II, β -адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики (Williams B. et al., 2018). Незважаючи на притаманні деяким препаратам загальнокласові ефекти, ці класи не є гомогенними, тобто окремі їх представники відрізняються за своїми властивостями. У цій статті увагу сфокусовано на найновішому представнику ІАПФ – периндоприлі, що був схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для лікування АГ у 1993 р., а для зменшення ризику кардіоваскулярної смерті й нефатального інфаркту міокарда – у 2005 р. (Elliott W., Bistrika E., 2018).

У дослідженні EUROPA понад 12 тис. пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця було рандомізовано в групи периндоприлу (8 мг/добу) чи плацебо. Комплексна первинна кінцева точка включала кардіоваскулярну смерть, нефатальний інфаркт міокарда та зупинку серця з успішною реанімацією. Спостереження тривало 4,2 року: периндоприл зменшував досягнення кінцевої точки на 20% (рис. 1) (Fox K. et al., 2003).

Переваги периндоприлу над іншими ІАПФ включають більшу специфічність стосовно органів-мішеней; потужніше гальмування тканинної та плазмової форм АПФ; тривалішу дію, а отже, можливість застосування 1 р/добу; відсутність потреби в титруванні для досягнення максимальної ефективної дози; меншу ймовірність гіпотензії в разі прийому першої дози препарату; збільшення резерву коронарного кровотоку в пацієнтів з ішемією міокарда; вираженішу порівняно з іншими ІАПФ протидію апоптозу ендотеліальних клітин; менші показники смертності порівняно з іншими ІАПФ; достовірне збільшення експресії NO-синтази; наявність протизапального, антиоксидантного, антитромботичного та профібринолітичного ефектів, які є більш вираженими, ніж у еналаприлу (Dinicolantonio J. et al., 2013). Перелічені плейотропні властивості периндоприлу лежать в основі його здатності покращувати клінічні та гемодинамічні параметри, а також зменшувати смертність порівняно з іншими ІАПФ (Dinicolantonio J. et al., 2013).

Більшість досліджень стверджують, що значна частка пацієнтів з АГ не досягає рекомендованих наразі цільових показників АТ (Wolf-Maier K. et al., 2004; Chow C. et al., 2013). Однією з причин є недостатнє застосування подвійної чи потрійної антигіпертензивної терапії (Falaschetti E. et al., 2009). Водночас у новочасних європейських та американських рекомендаціях із лікування АГ вказано, що здебільшого терапію слід розпочинати відразу з двох препаратів (Whelton P. et al., 2018; Williams B. et al., 2018).

Європейські рекомендації радять віддавати перевагу комбінації блокатора ренін-ангіотензинової системи та блокатора кальцієвих каналів, а британські називають цю комбінацію єдиним оптимальним варіантом стартового лікування (NICE, 2019; Williams B. et al., 2018). Оскільки застосування фіксованих комбінацій асоціюється зі збільшенням прихильності до лікування, покращенням контролю АТ та економічними перевагами, початково слід завжди віддавати першість фіксованим комбінаціям над вільними (Williams B. et al., 2018).

Однією зі вдалив комбінацій є сполучення периндоприлу з амлодипіном. Останній був схвалений FDA для лікування АГ та стенокардії в 1992 р. Амлодипін розширює периферичні артерії й артеріоли, інгібуючи трансмембранний потік кальцію в гладком'язові клітини судин. Після перорального прийому максимальна

концентрація амлодипіну в плазмі крові досягається через 6-12 год (Elliott W., Bistrika E., 2018).

Наріжним каменем доказової бази комбінації периндоприл/амлодипін є дослідження ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial; n=19257). Ця комбінація продемонструвала кращий антигіпертензивний ефект, ніж сполучення атенолол/діуретик. Окрім того, дослідження припинили передчасно, оскільки в групі периндоприлу/амлодипіну було зафіксовано достовірно нижчу смертність від усіх причин (753 події проти 852 у групі атенололу/діуретика; $p=0,025$). Комбінація периндоприл/амлодипін також достовірно зменшувала кількість коронарних подій, фатальних і нефатальних інсультів (Dahlof B. et al., 2005).

У дослідженні ASCOT у пацієнтів групи периндоприлу/амлодипіну спостерігалася нижча варіабельність АТ, ніж у хворих групи атенололу в сполученні з діуретиком (Rothwell P. et al., 2010). Це надзвичайно важливо, оскільки варіабельність АТ (між візитами, під час одного візиту та за даними добового моніторингу) є предиктором інсультів і коронарних подій (Rothwell P. et al., 2010).

У субдослідженні ASCOT під назвою Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) було показано, що комбінація периндоприл/амлодипін забезпечувала достовірно більше зменшення центрального АТ, ніж атенолол/тіазид, на тлі аналогічного АТ на плечовій артерії (Williams B. et al., 2006). Однією з причин дії на центральний АТ є здатність периндоприлу впливати на стан васкулярного русла, зокрема зменшувати жорсткість аорти, знижуючи кардіоваскулярну смертність (Guerin A. et al., 2001).

N. Poulter і співавт. (2019) провели багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази, присвячене вивченню антигіпертензивної ефективності фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну в пацієнтів з АГ

різних ступенів. Середній рівень АТ у пацієнтів групи периндоприлу/амлодипіну через 6 міс лікування знизився зі 163,7/91,4 до 138,9/80,6 мм рт. ст. Схожі результати були отримані й у групі ірбесартану/гідрохлоротіазиду. Усі чотири дозування периндоприлу/амлодипіну добре переносилися. Найчастішими побічними ефектами були набряк гомілок (5,4%) та кашель (5,8%). Протягом дослідження не було зафіксовано жодного випадку ангіоневротичного набряку. Загалом обидва види лікування забезпечували високу антигіпертензивну ефективність і хороші показники безпеки. Проте в пацієнтів групи ірбесартану/гідрохлоротіазиду спостерігалася достовірно більша варіабельність систолічного АТ між візитами та під час одного візиту, ніж у групі периндоприлу/амлодипіну. Крім того, в групі периндоприлу/амлодипіну спостерігалася достовірно менше несприятливих серцево-судинних, ниркових і глюкометаболічних подій, ніж у групі ірбесартану/гідрохлоротіазиду (11,2% проти 13,8%; $p=0,036$) (рис. 2). Через 6 міс комбінація периндоприл/амлодипін дала змогу досягти контролю АТ у 42% пацієнтів, у 31% з яких систолічний АТ знизився на ≥ 20 мм рт. ст., а діастолічний АТ – на ≥ 10 мм рт. ст.

На фармацевтичному ринку України наявний вітчизняний препарат периндоприлу **Періндопрес®** (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), що містить 4 або 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну в одній таблетці, а також комбінація периндоприл/амлодипін під назвою **Періндопрес® А**, представлена в дозах 4 мг / 5 мг і 8 мг / 10 мг. Включення **Періндопресу** та **Періндопресу А** до схем лікування АГ дає змогу знизити не лише АТ, а й кардіоваскулярну смертність, покращивши прогноз для пацієнтів. Завдяки високій якості та доступній вартості ці препарати можна широко застосовувати в клінічній практиці.

Цього року було опубліковано результати порівняльного рандомізованого перехресного клінічного дослідження з двома періодами та двома послідовностями (за схемою TR/RT) за участю здорових добровольців, метою котрого було довести біоеквівалентність тестового лікарського засобу **Періндопрес® А**, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну / 10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна) референтному лікарському засобу Бі-Престаріум®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну / 10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія. В аналіз фармакокінетичних показників периндоприлу включено дані 42 здорових добровольців, амлодипіну – 41 здорового добровольця. Середні значення C_{max} для периндоприлу й амлодипіну становили відповідно $89,43 \pm 29,17$ та $5,798 \pm 1,430$ нг/мл для тестового лікарського засобу **Періндопрес® А** й $91,02 \pm 26,05$ та $5,748 \pm 1,386$ нг/мл для референтного лікарського засобу Бі-Престаріум®. Середні значення AUC_{0-1} периндоприлу й AUC_{0-72} амлодипіну після прийому тестового лікарського засобу дорівнювали відповідно $97,67 \pm 30,95$ та $219,293 \pm 65,274$ нг·год/мл, референтного – $102,74 \pm 31,98$ та $215,675 \pm 61,202$ нг·год/мл. Межі 90% довірчих інтервалів для відношення геометричних середніх значень C_{max} (91,80-103,13% для периндоприлу та 96,43-104,86% для амлодипіну), AUC_{0-1} периндоприлу (92,09-97,85%) та AUC_{0-72} амлодипіну (98,28-103,99%) для лікарських засобів **Періндопрес® А** та Бі-Престаріум® відповідали попередньо встановленому критерію біоеквівалентності (80,00-125,00%). За результатами проведеного з дотриманням міжнародних стандартів клінічного дослідження було доведено біоеквівалентність генеричного лікарського засобу **Періндопрес® А**, таблетки, 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну / 10 мг амлодипіну, виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» референтному лікарському засобу Бі-Престаріум®, таблетки, 10 мг периндоприлу аргініну / 10 мг амлодипіну, виробництва Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

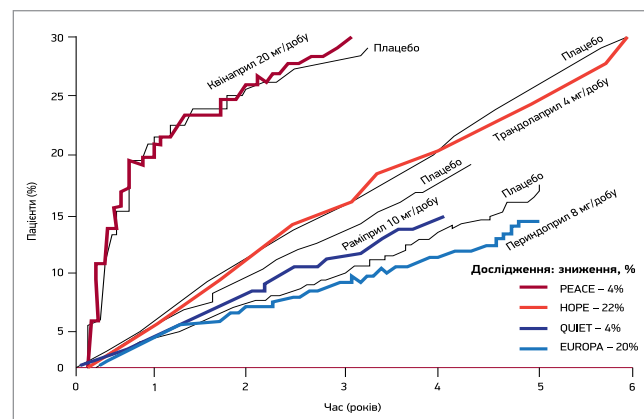


Рис. 1. Первинні кінцеві точки в чотирьох основних дослідженнях ІАПФ (Ferrari R., Fox K., 2009)

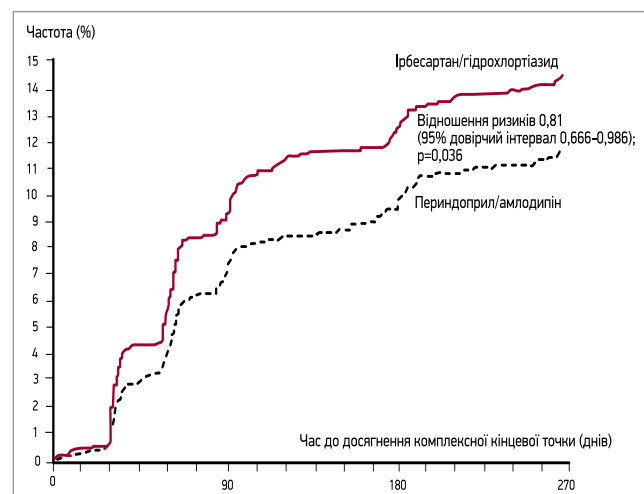


Рис. 2. Частота досягнення комплексної кінцевої точки (серцево-судинні, ниркові та глюкометаболічні події) пацієнтами різних груп лікування (Poulter N. et al., 2019)

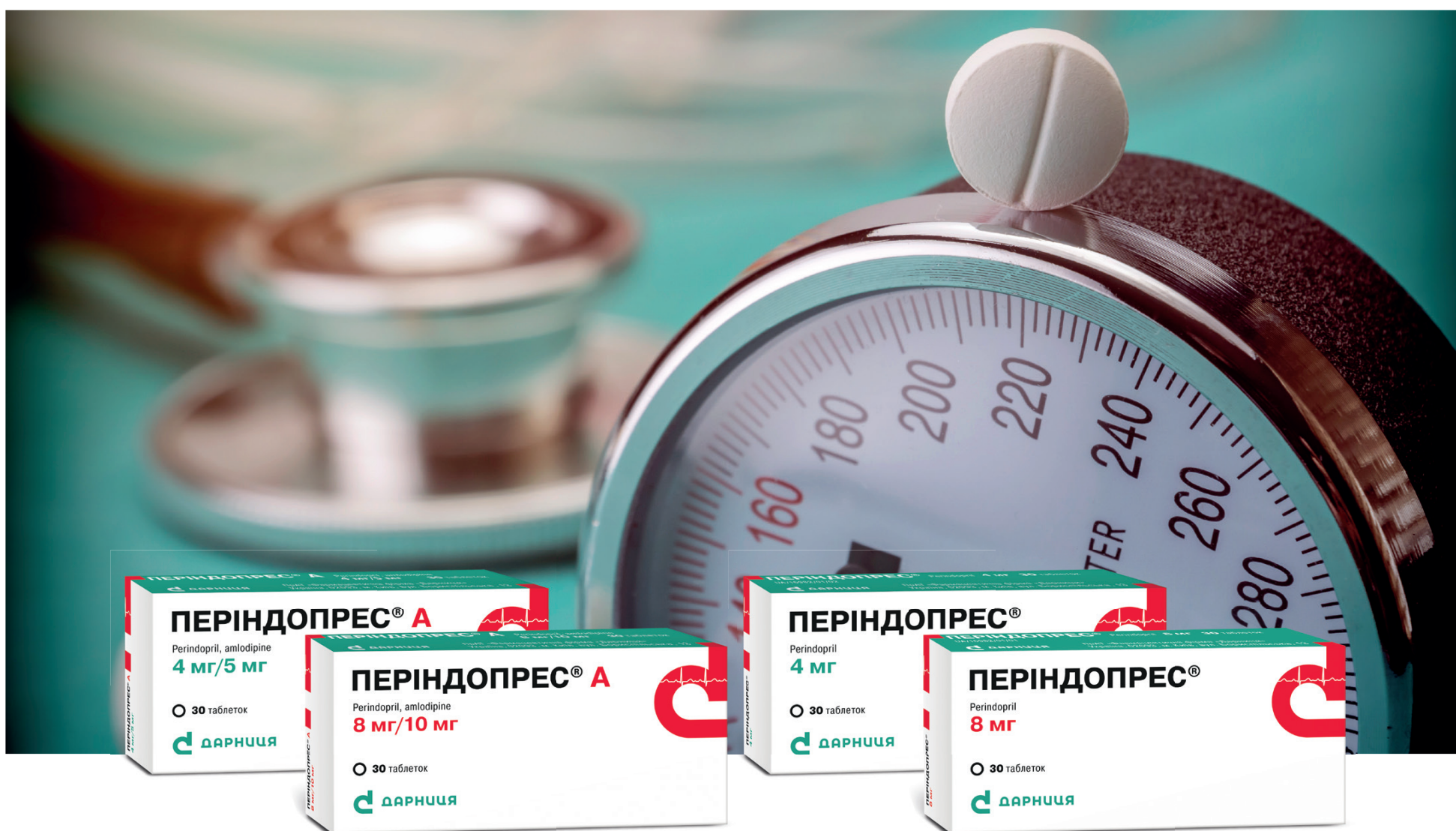
ПЕРІНДОПРЕС®

(PERINDOPRIL)

ПЕРІНДОПРЕС® А

(PERINDOPRIL, AMLODIPINE)

ПЕРШИЙ* ВІТЧИЗНЯНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ ТА КОМБІНАЦІЯ ПЕРИНДОПРИЛУ З АМЛОДИПІНОМ



ПОЄДНАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ЗАХИСТУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ³

♥ 24 години ефективного контролю АТ¹

♥ 24 % зниження ризику інфаркту міокарда²

ПЕРІНДОПРЕС® (PERINDOPRES®). Р.П. № UA/16982/01/01; № UA/16982/01/02

Склад: діюча речовина: периндоприл; 1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламину, що відповідає 3,338 мг або 6,676 мг периндоприлу. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ C09A A04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ та інші. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Таблетки Періндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг. Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою. **Побічні реакції.** Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, вертиго, кашель та інші. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковки у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ПЕРІНДОПРЕС® А Р.П. № UA/17768/01/01; № UA/17768/01/02

Склад: діючі речовини: периндоприл трет-бутиламину 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну); **ПЕРІНДОПРЕС® А 4 мг/5 мг** 1 таблетка містить: периндоприлу трет-бутиламину 4 мг (що відповідає 3,338 мг периндоприлу) та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну). **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, комбінації. Інгібітори АПФ та блокатори кальцевих каналів. Периндоприл та амлодипін. Код АТХ C09B B04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія та/або ішемічна хвороба серця (якщо необхідне лікування периндоприлом та амлодипіном). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до периндоприлу (або до будь-яких інших інгібіторів АПФ), до амлодипіну (або до похідних дигідропіридину) або до будь-якої допоміжної речовини та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим слід призначати 1 таблетку на день одноразово, бажано вранці перед їжею. Таблетка не підлягає поділу. **Діти.** ПЕРІНДОПРЕС® А не рекомендується призначати дітям через відсутність досліджень з участю цієї групи пацієнтів. **Побічні реакції.** При застосуванні периндоприлу або амлодипіну спостерігалися наступні побічні реакції: розлади з боку нервової системи — сонливість (особливо на початку лікування), запаморочення (особливо на початку лікування) та інші. **Термін придатності.** 1,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурні чарункові упаковки в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

* Станом на дату реєстрації. Стосується препарату Періндопрес®. Р.П. №UA/16982/01/01, № UA/16982/01/02 від 22.10.2018 р.

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Періндопрес® та Періндопрес® А. 2. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–88. 3. Остроумова О.Д. Антигіпертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №4 (45) | 2013.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.