Эффективность тройной комбинации периндоприла/индапамида плюс амлодипин при лечении артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: результаты исследования PIANIST

Проблема повышенного уровня заболеваемости и смертности, обусловленного длительно текущей артериальной гипертензией (АГ), в частности трудностями с контролем артериального давления (АД), привлекает значительное внимание специалистов в области общественного здравоохранения на мировом уровне. За последние 10 лет достигнут прогресс в стратегиях информирования и лечения, а также внесены изменения в рекомендации относительно эффективности терапии комбинацией из двух препаратов для лучшего контроля уровня АД. Однако по-прежнему существует необходимость в разработке более безопасных и эффективных методов для контроля данного показателя.

Было показано дополнительное снижение АД, заболеваемости и смертности при применении тройной комбинации препаратов в сравнении с двойной, а также фиксированной комбинации препаратов в одной таблетке по сравнению со свободной. Рекомендации продолжают поддерживать необходимость сочетанного использования препаратов в одной таблетке, что нацелено на множественные патофизиологические механизмы их действия и блокирование ответных реакций. Периндоприл/индапамид/амлодипин – одна из потенциальных тройных комбинаций, где блокатор кальциевых каналов (БКК) амлодипин и диуретик индапамид обеспечивают натрийуретический эффект и стимулируют активность ренина, тогда как ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) периндоприл ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Основываясь на современном понимании АГ, можно предположить, что сочетание таких механизмов действия, вероятно, приведет к восстановлению баланса между ренином и натрием, а в результате – к возможности контроля АД, а также снижению частоты побочных реакций, связанных с каким-либо из препаратов.

Следует отметить, что комбинация периндоприла, индапамида и амлодипина изучалась в масштабных исследованиях при участии пациентов с АГ. В частности, результаты исследований ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), HYVET (Hypertension in the Very Elderly) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) продемонстрировали, что сочетанное применение периндоприла, индапамида и амлодипина, помимо преимуществ в снижении АД, также способствует уменьшению уровня смертности.

Открытое обсервационное исследование PIANIST (Perindopril-Indapamide plus AmlidipiNe in high rISk hypertensive patients) продолжительностью четыре месяца, посвященное изучению эффективности комбинации периндоприл/индапамид + амлодипин для лечения АГ у пациентов высокого риска. Целью исследования была оценка эффективности лечения тремя антигипертензивными препаратами для контроля АД у пациентов с АГ, тяжело поддающейся терапии. В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого кардиоваскулярного риска с неконтролируемым АД, несмотря на принимаемую антигипертензивную терапию. Больных перевели на лечение фиксированной комбинацией 10 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида с одновременным приемом амлодипина (2,5, 5 или 10 мг).

Обследование включало три визита пациентов (в начале, через 1 и 4 мес).

Исследование PIANIST проводилось с 17 февраля по 18 сентября 2012 г. с вовлечением 762 центров Венгрии.

Среднее исходное офисное АД (ОАД) составило 160,5±13,3/93,8±8,7 мм рт. ст., средняя продолжительность АГ – 11,9±8,2 года. У большинства пациентов была АГ 2-й степени – 50,7%, АГ 1-й степени – у 35,5%, АГ 3-й степени – у 13,8%. Основное количество больных принимали два или более антигипертензивных препарата (75,1%). Средняя исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 79,3±9,2 уд/мин.

Результаты

Через четыре месяца терапии **среднее ОАД снизилось на 28,3±13,5/13,8±9,4 до 132,2±8,6/80,0±6,6 мм рт. ст.** (p<0,0001; рис. 1), а средняя офисная ЧСС – с 75,8±8,2 до 73,5±6,2 уд/мин (p<0,0001).

Значительное снижение АД по сравнению с исходным наблюдалось независимо от исходной степени АГ: систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) на 18,7±8,3/9,7±7,2 мм рт. ст. у пациентов с АГ 1-й степени, на 30,4±10,1/14,7±8,6 мм рт. ст. при АГ 2-й степени и на 45,4±15,1/20,7±12,1 мм рт. ст. при АГ 3-й степени (для всех изменений p<0,0001).

Кроме того, значительное снижение АД по сравнению с исходным имело место независимо от предыдущего антигипертензивного лечения: на 29,3±13,8/13,8±8,5 мм рт. ст. у пациентов, ранее принимавших ИАПФ, на 29,1±14,5/ 15,2±10,9 мм рт. ст. при приеме БРА, на 28,2±13,2/ 13,6±9,6 мм рт. ст. – ИАПФ + гидрохлоротиазид (ГХТ), на 25,5±9,8/14,4±9,0 мм рт. ст. – БРА + ГХТ, на 24,1±10,8/ 11,6±8,0 мм рт. ст. – амлодипин, на 25,4±11,3/11,9±8,2 мм рт. ст. – амлодипин + ИАПФ и на 28,2±13,7/14,5±8,5 мм рт. ст. – амлодипин + БРА (для всех изменений p<0,0001).

Рис. 1. Снижение АД в зависимости от степени АГ при приеме комбинации периндоприла/индапамида и амлодипина[1]

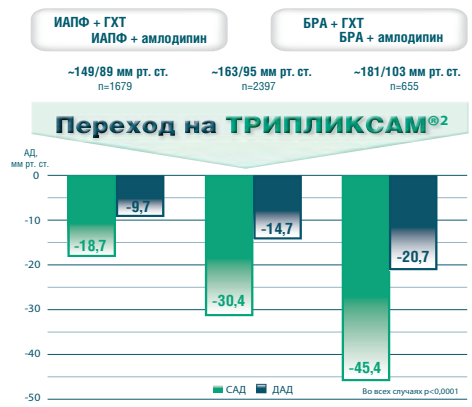

График построен по данным исследования PIANIST.
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина II, ГХТ – гидрохлортиазид

В дополнение уровень АД существенно снизился в сравнении с исходным независимо от количества принимаемых ранее антигипертензивных средств при сокращении показателей на 31,7±15,2/ 15,1±10,2 у ранее не лечившихся пациентов, на 28,1±13,6/ 13,6±9,5 у больных, находившихся на монотерапии, на 27,6±12,5/13,4±8,9 у получавших лечение двумя препаратами и на 28,3±13,8/13,9±9,6 у пациентов, принимавших три или более препарата (для всех изменений p<0,0001).

В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД – СМАД, **среднесуточное АД на протяжении четырех месяцев лечения снизилось с 147,4±13,8/82,1±11,9 до 122,6±9,1/72,8±7,4 мм рт. ст. (p<0,0001), ЧСС с 73,2±9,9 до 71,1±8,5 уд/мин (p=0,03). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев.**

При дальнейшем анализе данных с учетом исходной АГ среднесуточное АД снизилось на 18,7±10,0/5,0±12,6 мм рт. ст. при исходной АГ 1-й степени 141,2±6,0/77,7±12,7 (n=19; p=0,02), на 24,9±12,2/9,2±10,4 мм рт. ст. при исходной АГ 2-й степени 146,4±11,3/81,6±10,5 (n=64; p<0,0001) и на 30,0±21,5/13,2±11,7 мм рт. ст. при исходной АГ 3-й степени 155,9±20,7/87,6±13,8 (n=21; p=0,0003). Среднее сокращение ЧСС составило 73,6±6,9 уд/мин при исходной 74,1±8,6 уд/мин (p=0,03), 2,7±11,0 уд/мин при исходной 73,5±10,1 уд/мин (p=0,04) и 1,0±12,9 уд/мин при исходной 71,6±10,6 уд/мин (p=0,7) в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

Обсуждение

В открытом обсервационном клиническом исследовании в условиях повседневной практики у пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском после четырех месяцев лечения тройной комбинацией 10 мг периндоприла, 2,5 мг индапамида и 5 или 10 мг амлодипина было продемонстрировано значительное улучшение контроля АД. Несмотря на трудности, связанные с лечением пациентов группы высокого риска, значительное снижение АД было отмечено уже через один месяц после перехода на комбинацию периндоприла, индапамида и амлодипина. Скорость ответа на лечение через 1 месяц позволяет прогнозировать влияние на долгосрочные неблагоприятные сердечно-сосудистые события и выживаемость. **Это свидетельствует о том, что данная тройная комбинация может приводить к значительным долгосрочным преимуществам лечения.** Более того, существенное снижение вариабельности АД также позволяет предположить улучшение отдаленного прогноза, поскольку колебания АД на протяжении дня, как известно, играют значительную роль в поражении органов-мишеней и повышении сердечно-сосудистого риска. В дополнение к класс-эффектам, периндоприл/индапамид и амлодипин обладают дополнительными преимуществами в улучшении прогноза. Так, ранее было продемонстрировано, что прием комбинации периндоприла с индапамидом ассоциировался с улучшением функции эндотелия сосудов, органов-мишеней и сокращением риска кардиоваскулярных событий. Сочетанное применение периндоприла с амлодипином показало уменьшение жесткости артерий и отражение пульсовой волны, а также снижение вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний, например инсульта или коронарных событий.

Кроме того, в отличие от других ИАПФ или БРА, при использовании периндоприла и индапамида с пролонгированным высвобождением (SR) в исследовании HYVET, фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом в ADVANCE и периндоприла с амлодипином для снижения АД в ASCOT наблюдались дополнительные значительные преимущества в снижении уровня смертности. Важно отметить, что необходимы долгосрочные исследования для подтверждения эффекта в улучшении прогноза, защите органов-мишеней и снижении уровня смертности при применении тройной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина.

Помимо прочего, ожидается хорошая переносимость тройной комбинации изученных препаратов благодаря одновременной направленности на систему РААС и пути выведения натрия. Действительно, такое сочетание механизмов действия сопровождается незначительными побочными реакциями. Так, отмечаются небольшое количество отеков (0,2%), невыраженный кашель (0,08%) и отсутствие изменений концентрации калия. Причиной низкой частоты возникновения кашля также может быть то, что прием периндоприла ассоциируется с низким уровнем возникновения кашля и что 63% пациентов предварительно принимали ИАПФ и поэтому не были чувствительными к возникновению кашля на новой терапии ИАПФ. Более того, невысокая частота нежелательных реакций также, вероятно, демонстрирует хорошо задокументированный профиль с небольшим количеством побочных эффектов у индапамида. В отличие от тиазидных диуретиков, индапамид метаболически нейтрален, поэтому минимально влияет на уровень калия, липидов и профиль глюкозы.

Несмотря на то что в рекомендациях утверждается, что БРА также могут использоваться в тройной комбинации препаратов для ингибирования системы РААС, в ходе метаанализов была показана менее значимая роль БРА по сравнению с ИАПФ в снижении уровня смертности. В объединенном анализе 20 исследований по изучению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (n=158 998) прием ИАПФ ассоциировался с уменьшением количества летальных случаев вследствие всех причин на 10%, тогда как при лечении БРА достоверное снижение риска смертности отмечено не было.

Таким образом, вышеприведенные данные указывают на то, что **у пациентов без противопоказаний к использованию ИАПФ тройную комбинацию с ИАПФ можно рассматривать как лучшую стратегию для длительной терапии по сравнению с лечением на основании БРА. Эту гипотезу поддерживает также недавний субанализ одного из дополнительных исследований по АД исследования ADVANCE, согласно которому при назначении периндоприла/индапамида у пациентов, принимавших БКК перед началом наблюдения, относительный риск смерти снижался на 28%, а риск основных сердечно-сосудистых событий – на 12% (рис. 2).**

Рис. 2. Снижение общей смертности в исследовании ADVANCE CCB при лечении периндоприлом/индапамидом и БКК[3, 4]

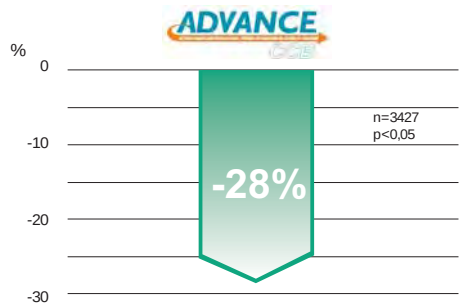

График построен по данным исследования Yamuot H., Bakris G.L. Hypertension, 2014; 63 (2): 220-263.

Выводы

Результаты эффективности и безопасности исследования PIANIST, проведенного в условиях повседневной клинической практики, подтверждают целесообразность разработки фиксированной тройной комбинации периндоприла, индапамида и амлодипина в одной таблетке. Несмотря на то что в исследовании в связи с его дизайном не оценивались долгосрочные результаты лечения, многочисленные клинические данные свидетельствуют о том, что такая тройная комбинация препаратов может оказывать значительное влияние на снижение уровня заболеваемости и смертности.

Литература

1. Toth K., on behalf of the PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs, 2014. В исследовании назначалась фиксированная комбинация 10 мг периндоприла/2,5 мг индапамида + амлодипин в дозах 2,5, 5 и 10 мг.
2. В Украине комбинация периндоприла аргинина/индапамида/амлодипина зарегистрирована под названием Трипликсам. Регистрационное свидетельство № UA/13929/01/02, UA/13931/01/02, UA/13930/01/01, UA/13929/01/01.
3. Yamuot H., Bakris G.L. Hypertension, 2014. Результаты получены в группе пациентов, получавших терапию: периндоприл 4 мг/индапамид 1,25 мг в комбинации с антагонистами кальция.
4. Для каждого из компонентов Трипликсама в исследовании выживания и смертности доказано снижение кардиваскулярного риска: EUROPA, HYVET, VALUE.

Подготовлено по материалам статьи Toth K., on behalf of the PIANIST Investigators. Am J Cardiovasc Drugs, 2014.

Подготовила **Наталья Очеретяная**

ТРИПЛІКСАМ®

Периндоприлу аргінін / Індапамід / Амлодипін

ІННОВАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ, НАРОДЖЕНА ДОКАЗАМИ!

EUROPA[1] — EUROPEAN TRIAL ON REDUCTION OF CARDIAC EVENTS WITH PERINDOPRIL IN STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

HYVET[2] — HYPERTENSION IN THE VERY ELDERLY TRIAL

Anglo-Scandinavian ascot[3] — Cardiac Outcomes Trial

ADVANCE[4,5] — ACTION IN DIABETES AND VASCULAR DISEASE: PRETERAX AND DIAMICRON MR CONTROLLED EVALUATION

PROGRESS[6] — PERINDOPRIL PROTECTION AGAINST RECURRENT STROKE STUDY

Реєстраційне посвідчення № UA/13929/01/02, UA/13931/01/02, UA/13930/01/01, UA/13929/01/01. Наказ МОЗ України від 24.09.14.
Код АТС С09В Х01. СКЛАД*: Трипліксам 5 мг/1,25 мг/5 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг, індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг; Трипліксам 5 мг/1,25 мг/10 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5 мг, індапаміду 1,25 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг; Трипліксам 10 мг/2,5 мг/5 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг, індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг; Трипліксам 10 мг/2,5 мг/10 мг (1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10 мг, індапаміду 2,5 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг. Фармакотерапевтична група. Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід. Код АТХ С09В Х01.**ПОКАЗАННЯ*:** Трипліксам показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації. **ПРОТИПОКАЗАННЯ*:** пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі та пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю; ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв); ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60 мл/хв) при прийомі препарату Трипліксам, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 10 мг/2,5 мг/5 мг або 10 мг/2,5 мг/10 мг; підвищена чутливість до діючих речовин, інших препаратів сульфонілсечовини, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»; ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ; уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк; другий чи третій триместр вагітності (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»); печінкова енцефалопатія; тяжке порушення функції печінки; гіпокаліємія; тяжка артеріальна гіпотензія; шок, включаючи кардіогенний шок; обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня); серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда; одночасне призначення з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м2). **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*:** 1 таблетка препарату Трипліксам на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії. За необхідності, дозу фіксованої комбінації Трипліксам можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом. **ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ*:** Часті: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, приливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, біль у абдомінальній ділянці живота, запор, діарея, зіпсуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання, свербіж, шкірні висипання, макулопапульозні висипання, судоми м'язів, астенія, набряк щиколоток, набряк та підвищена втома. Нечасті:еозинофілія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату, гіпонатріємія, безсоння, зміни настрою (включаючи тривогу), порушення настрою, депресія, порушення сну, гіпестезія, тремор, парестезія, непритомність, двоїння, тахікардія, васкуліти, бронхоспазм, риніт, сухість в роті, зміна ритму дефекації, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, реакція гіперчутливості, переважно дерматологічні, у пацієнтів, які мають схильність до алергічних та астматичних реакцій, алопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, екзантема, реакції фотосенсибілізації, пемфігоїд, артралгія, міальгія, біль в спині, порушення сечовипускання, ніктурія, часте сечовипускання, ниркова недостатність, еректильна дисфункція, гінекомастія, біль, біль у грудній клітці, нездужання, периферичні набряки, гіпертермія, збільшення/зменшення маси тіла, підвищення рівня сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в крові, падіння. Рідко:сплутаність свідомості, підвищення рівня білірубіну у крові, підвищення рівня печінкових ферментів. Дуже рідко:агранулоцитоз, апластична анемія, панцитопенія, зниження рівня гемоглобіну та гематокриту, лейкопенія, нейтропенія, гемолітична анемія, тромбоцитопенія, алергічні реакції, гіперглікемія, гіперкальціємія, гіпертонія, периферична нейропатія, стенокардія, аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь), інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику, інсульт може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику, еозинофільна пневмонія, гіперплазія ясен, панкреатит, гастрит, гепатит, жовтяниця, порушення функції печінки, мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, набряк Квінке, гостра ниркова недостатність. Частота невідома: зниження рівня калію з гіпокаліємією, зокрема серйозною у пацієнтів високого ризику, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (torsade de pointes), яка може бути летальною, за наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії, можливе посилення прояву наявного гострого системного червоного вовчака, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, підвищення рівня глюкози в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові. **ПЕРЕДОЗУВАННЯ*. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ*:** Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II. Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тіазидними діуретинами. Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладких м'язів міокарда й судин. **УМОВИ ВІДПУСКУ:** за рецептом. **УПАКОВКА*:** по 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 або по 3 контейнери для таблеток у коробці з картону. **ЗАЯВНИК:** ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція/LES LABORATOIRES. Представництво «Лє Лабораторуар Серв'є» в Україні. Тел.: (044)490-34-41, факс: (044)490-34-40.

1. Fox K.; EUROPA Investigators. The EUROPA study. Lancet. 2003; 362: 782-788. 2. Beckett N.S., et HYVET study Group. N Enge J Med. 2008; 358: 1887-1898. 3. Dolan E et al; on behalf of the ASCOT Investigators. J Hypertens. 2009,27:876–885. 4. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, et al. Lancet. 2007:370:829-840 . 5. Yamout H., Bakris G.L.. Hypertension. 2014; 63 (2): 220-263. 6. PROGRESS Collabolaborative Group. Lancet 2001.358:1033-1041.

Відповідно до інстукції для медичного застосування препарату Трипліксам: «Трипліксам® - це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізм дії яких доповнює один одного, для контролю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією». Кожен з компонентів Трипліксама в дослідженнях по виживанню і смертності довів зниження кардіоваскулярного ризику. У дослідженнях використовувався периндоприл тертбутіламін в дозах еквівалентних периндоприлу аргініну 5-10 мг. Біоеквівалентність оригінального периндоприлу аргініну 5-10 мг і оригінального периндоприлу тертбутіламіна 4-8 мг доведена, представлена і затверджена в процесі реєстрації.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я та фармацевтичним працівникам

SERVIER

Серв'є Україна: Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Для додаткової інформації відвідайте сайт
www.servier.ua