

Инновационные комбинации для лечения АГ: от теоретических знаний к клинической практике

В ходе образовательной конференции, состоявшейся в г. Киеве, были рассмотрены методы повышения эффективности антигипертензивной терапии при применении инновационных фиксированных комбинаций. Новым возможностям в достижении эффективного контроля систолического артериального давления (САД) с помощью первой в мире фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина (Арифам®, «Сервье») было посвящено выступление заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Веры Иосифовны Целуйко.

Актуальность проблемы контроля САД

– Снижение САД до целевого уровня – актуальная и все еще нерешенная проблема в обеспечении эффективного контроля АД. Метаанализ 16 крупнейших исследований с участием пациентов с артериальной гипертензией – АГ (включая самые современные и хорошо известные, такие как HOPE, PROGRESS, ALLHAT), результаты которого были представлены на последнем Конгрессе Европейского общества гипертензии в Афинах (ESC, 2014), показал, что **даже в контролируемых исследованиях целевых значений САД не удается достичь у 2/3 пациентов с АГ, в то время как нормализация диастолического АД (ДАД) наблюдается почти у всех больных.** Несмотря на то что все антигипертензивные средства влияют на САД, только у трети пациентов этот показатель достигает целевого уровня – <140/90 мм рт. ст. (Mansia and Grassi, 2002). Трудности в эффективном контроле САД подтверждаются не только результатами рандомизированных исследований, но и данными клинической практики. Анализ результатов лечения пациентов с АГ в Германии, Франции, Италии, Испании и Великобритании показал, что уровень контроля ДАД в Европе достигает в среднем 60%, и этот показатель ежегодно демонстрирует тенденцию к увеличению. В то же время уровень контроля САД, несмотря на большое количество используемых антигипертензивных препаратов, улучшается гораздо медленнее и остается очень низким по сравнению с контролем ДАД (рис. 1).

Причины неэффективного контроля САД и пути решения проблемы

Проблема недостаточного контроля САД обусловлена несколькими причинами – субъективными и объективными. В первую очередь, аспекты лечения АГ долгое время рассматривались только с точки зрения важности влияния на периферическое сопротивление сосудов. Внимание же врачей, авторов исследований и ученых, разрабатывавших антигипертензивные средства, было сосредоточено на достижении целевых цифр ДАД. Однако современные исследования показывают, что САД –

более важный фактор риска поражения органов-мишеней и более точный предиктор развития сердечно-сосудистых (СС-) осложнений по сравнению с ДАД. В частности, ошеломляющие данные получены в ходе Фрамингемского исследования, которое показало, что при увеличении САД на 20 мм рт. ст. абсолютный риск смерти от инсульта увеличивается в 2 раза. Кроме того, с возрастом САД становится более важным фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с ДАД (S.S. Franklin, 2001).

Второй субъективной причиной неудовлетворительного контроля САД является распространенное мнение о том, что увеличение уровня САД с возрастом следует рассматривать как адаптационный механизм организма, направленный на обеспечение необходимой перфузии органов и тканей. Сегодня существуют убедительные данные, позволившие отнести данное мнение в разряд заблуждений и свидетельствующие в пользу снижения САД до целевых цифр, даже у пациентов старше 80 лет.

Объективной причиной низкой эффективности контроля САД является наличие изменений в сосудах, которые развиваются с течением АГ. Повышение жесткости стенок аорты и крупных артерий, потеря эластичности и снижение их демпферной функции обуславливают стойкое повышение САД.

Таким образом, для того чтобы эффективно снизить уровень САД, необходимо воздействовать одновременно на несколько патогенетических механизмов АГ. С этой целью следует назначить комбинацию антигипертензивных препаратов, которые обладают разными механизмами действия и потенцируют эффекты друг друга, обеспечивая эффективную вазодилатацию, блокаду вазоконстрикции и улучшение эластических свойств крупных артерий.

Какие препараты выбрать для достижения целевого уровня САД?

Данные исследований свидетельствуют, что не все группы антигипертензивных препаратов одинаково эффективны в достижении стабильного контроля САД.

Результаты метаанализа 1372 исследований показали, что, несмотря на сопоставимую эффективность в снижении ДАД при использовании всех классов антигипертензивных средств, именно блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные/тиазидоподобные диуретики оказались наиболее эффективными в достижении стабильного контроля САД (A.J. Webb, 2010). Кроме того, в метаанализе 80 рандомизированных контролируемых исследований длительностью 3–4 мес с участием почти 11 тыс. пациентов с АГ показано, что пролонгированная форма индапамида (Арифам ретард) и амлодипин оказались наиболее эффективными в своих классах в снижении САД (рис. 2).

Как добиться не только снижения САД, но и его длительного эффективного контроля?

Решить эту задачу возможно путем сочетанного применения двух препаратов, продемонстрировавших наиболее выраженное влияние на САД – индапамида ретард и амлодипина. Оба препарата обладают прямым вазодилатирующим действием на сосудистую стенку, однако механизмы реализации указанного эффекта у этих препаратов несколько разные. Амлодипин обеспечивает вазодилатацию, блокируя кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов. Индапамид ретард снижает активность симпатической нервной системы и уменьшает чувствительность сосудистой стенки к норадреналину, предупреждая вазоконстрикцию. Способность индапамида блокировать кальциевые каналы и влиять на синтез вазодилатирующих простагландинов обеспечивает выраженный сосудорасширяющий эффект. Индапамид ретард также обладает диуретическим эффектом, что обуславливает дополнительное снижение АД. Немаловажным является тот факт, что и индапамид, и амлодипин доказанно улучшают эластичность сосудистой стенки – это вносит существенный вклад в эффективное снижение АД.

Кроме того, индапамид ретард и амлодипин – препараты с длительным антигипертензивным действием, сохраняющимся



В.И. Целуйко

на протяжении более 24 ч. В исследовании P. Jaillon (2003) было доказано, что после 2 мес терапии по данным суточного мониторинга АД антигипертензивное действие индапамида ретард сохраняется до 32 ч после его приема. Амлодипин также сохраняет свой эффект на протяжении более 30 ч.

Таким образом, действуя на разные механизмы вазодилатации, индапамид ретард и амлодипин дополняют сосудорасширяющий эффект друг друга. Комплементарный механизм действия индапамида ретард и амлодипина обеспечивает эффективную нормализацию и стабильный контроль САД без резких колебаний на протяжении суток.

Существуют ли доказательства эффективности и хорошей переносимости фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина в лечении АГ?

В новом исследовании EFFICIENT оценивали эффективность и переносимость новой фиксированной комбинации индапамида ретард (1,5 мг) и амлодипина (5 мг) (Арифам®) в течение 45 дней для лечения АГ. В исследовании участвовали 196 пациентов с АГ II–III степени. Из них 55% ранее не принимали терапию, 45% получали монотерапию БКК, но не достигали контроля. Терапия Арифамом способствовала снижению у них САД и ДАД в среднем на 28,5/15,6 мм рт. ст. У пациентов с АГ III степени эффективность терапии фиксированной комбинацией была более выраженной: у них АД в среднем снизилось на 51/20 мм рт. ст. после 45 дней лечения.

Рис. 1. Контроль САД определяет качество контроля АД

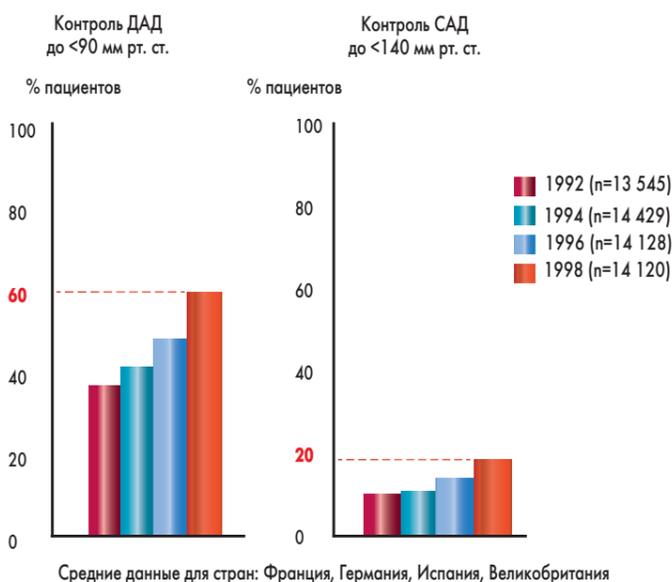


Рис. 2. Эффективность индапамида ретард и амлодипина в снижении САД

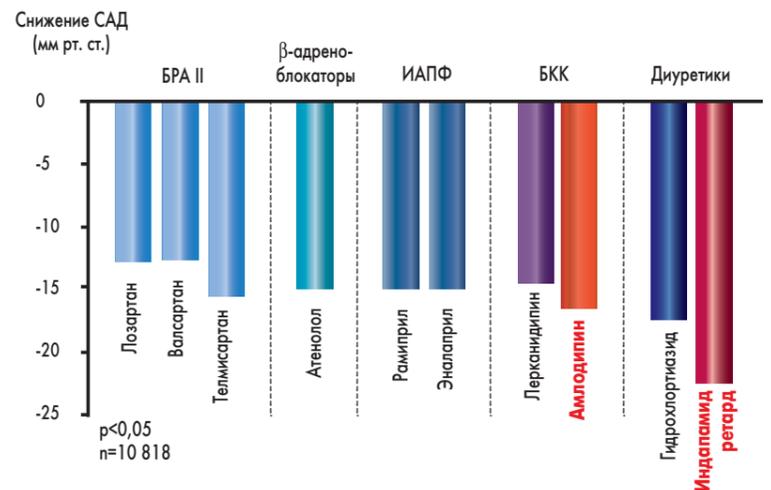
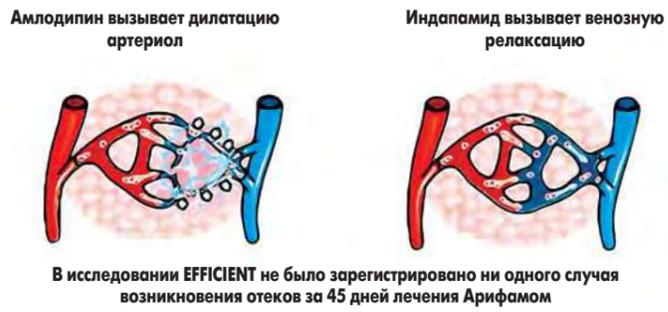


Рис. 3. Арифон ретард уменьшает риск развития отеков, связанных с амлодипином



По материалам публикации U. Jadhav et al. PLOS ONE, 2014.

В целом 85% больных достигли контроля АД в ходе лечения фиксированной комбинацией амлодипина и индапамида ретард.

Исследование EFFICIENT подтвердило высокую эффективность Арифам в снижении САД и привлекло внимание к проблеме соотношения снижения САД и ДАД. Это соотношение при применении Арифам гораздо выше по сравнению с использованием других комбинаций. На практике это означает, что на фоне приема Арифам снижение ДАД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождается снижением САД на 25 мм рт. ст., в то время как комбинированная терапия на основе блокаторов РАС приводит к снижению САД на 15-20 мм рт. ст. (M. Safar, 2014).

Таким образом, Арифам® в 1,5 раза эффективнее других антигипертензивных комбинаций в снижении САД и при этом не уступает последним по эффективности в снижении ДАД.

Как можно объяснить высокую эффективность Арифам в снижении САД?

В условиях повышенной жесткости крупных артерий способность Арифам оказывать выраженное вазодилатирующее влияние на микрососудистое русло обеспечивает более быстрое снижение САД до необходимого уровня.

Существуют ли данные о переносимости Арифам?

В исследовании EFFICIENT были также доказаны безопасность и хорошая переносимость Арифам. В частности, в течение всего периода наблюдения не было отмечено случаев возникновения тахикардии и отеков. Отсутствие отеков – частого побочного эффекта БКК на фоне лечения Арифамом – объясняется способностью индапамида вызывать венозную релаксацию путем снижения чувствительности венозной стенки к катехоламинам – это предотвращает развитие отеков, которые могут возникать при приеме амлодипина (рис. 3).

Кроме того, использование ретардной формы индапамида снижает риск развития гипокалиемии. Важным преимуществом сочетанного использования индапамида ретард и амлодипина является метаболическая нейтральность обоих препаратов. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что Арифам® обеспечит хорошую переносимость терапии и будет безопасным для широкого круга пациентов с АГ.

Можно ли ожидать значимого влияния на прогноз при использовании фиксированной комбинации индапамида ретард и амлодипина?

Оба компонента этой комбинации продемонстрировали в клинических рандомизированных исследованиях достоверное снижение риска развития СС-осложнений у пациентов с АГ.

В исследовании HUYET с участием 3845 пациентов с АГ терапия на основе индапамида ретард обеспечила значимые преимущества в улучшении прогноза по сравнению с плацебо. Так, на фоне терапии

с индапамидом ретард риск общей смертности был снижен на 21%, а риск фатального и нефатального инсульта – на 32%.

Для амлодипина получены не менее весомые данные, подтверждающие его эффективность в профилактике СС-осложнений, в частности – инсульта.

Метаанализ 12 исследований с участием 94 338 пациентов подтвердил эффективность амлодипина в снижении риска развития этого тяжелого сосудистого осложнения. По данным метаанализа, терапия амлодипином приводила к снижению риска инсульта на 16% по сравнению с сартанами и на 18% по сравнению с ингибиторами АПФ (J.G. Wang, 2007).

Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанное применение индапамида ретард и амлодипина будет особенно эффективным в снижении риска развития инсульта. Это подтверждает и анализ результатов пяти клинических исследований с участием более 31 тыс. пациентов с АГ, представленный на последнем Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC, 2014). Показано, что комбинация БКК

и диуретика превосходит другие антигипертензивные комбинации в профилактике инсульта на 23% (F. Messerli et al., 2014).

Таким образом, несмотря на большое количество доступных антигипертензивных препаратов, проблема контроля САД в клинической практике остается актуальной. Первая в мире фиксированная комбинация индапамида ретард и амлодипина (Арифам®) может стать новым и эффективным решением проблемы нормализации и контроля САД у широкого круга пациентов. Назначить Арифам® можно как нелеченым больным с преобладанием повышения уровня САД над повышением ДАД (с высоким пульсовым АД, а также больным с изолированной систолической АГ), так и пациентам, у которых сохраняется высокий уровень САД, несмотря на лечение антигипертензивными препаратами.

Подготовила Наталья Очеретяная



АРИФАМ®

Комбинация 2-х мощных вазодилататоров

Арифон ретард* Амлодипин*

Новая сила для контроля САД!

1 раз в сутки

Эффективная защита от инсульта! 1,2,3

1. Вывод сделан на основе публикации M.E. Safar, J. Blacher, Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 2. Peters R, Beckett N, European Heart Journal (2014) 35, 1712-1718, 3. Law MR, Morris JK, Wald NJ, BMJ, 2009;338:b1665.

*СКОЛАД: 1 таблетка містить 1,5 мг індапаміду та 6,985 мг амлодипіну бєснлату, що відповідає 5 мг амлодипіну, або 13,87 мг амлодипіну бєснлату, що відповідає 10 мг амлодипіну, ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Таблетки з модифікованим вивільненням, ФАРМАКОТЕРАПЕУТИЧНА ГРУПА: Антагоністи кальцію та диуретики. Код АТС C08B A02. ПОКАЗАННЯ: Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, яким необхідно лікування індапамідом та амлодипіном у дозах, наведених у фіксованих комбінаціях, ПРОТИПОКАЗАННЯ: Переносливість до дієких речовин, інших препаратів сульфонісезонів, похідних дигідропіридину або будь-яких діуретичних речовин, Ніркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), Печінкова енцефалопатія або тяжке порушення функції печінки, Гіпокаліємія, Тяжка артеріальна гіптензія, Шок (включаючи кардіогенний), Обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня), Серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда, СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Одна таблетка на добу одноразово, бажано вранці перед їдою. Застосування фіксованої комбінації не передбачає для ініціації терапії. За необхідності зміни дозування слід провести індивідуальне титрування кожного з компонентів комбінації. При порушенні функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнти з порушенням функції печінки: при тяжких порушеннях функції печінки лікування препаратом протипоказане. Для пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості – розпочинати лікування з найнижчої дози. Пацієнтам похилого віку Арифам® слід застосовувати з урахуванням функції нирок. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Особливі застереження: Печінкова енцефалопатія: Застосування Арифаму® слід негайно припинити. Фотосенсібілізація: При появі реакції фотосенсібілізації під час лікування прийом диуретиків не рекомендується припинити. Запобіжні заходи при застосуванні: Гіпертонічний криз: Шляхом доглядання з безпекою та ефективності амлодипіну у стані гіпертонічного кризу не проводиться. Баланс води та електролітів: Рівень натрію і калію в плазмі крові: слід визначити перед початком лікування та згодом через регулярні проміжки часу. Гіпокаліємія: Зниження рівня калію в плазмі крові з виникненням гіпокаліємії є основним ризиком при застосуванні тiazидних та тiazидоподібних диуретиків, особливо у похилого віку, пацієнтів, які недостатньо харчуються та/або приймають багато медикаментів, пацієнтів з цирозом печінки, що супроводжується набряками й асцитом, пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та серцевою недостатністю, Хворі, які мають подовжений QT-інтервал вродженого або отрогенного генезу, також належать до групи ризику. Перше визначення рівня калію в плазмі крові слід виконати упродовж першого тижня лікування, надалі необхідний більш частий контроль. Рівень кальцію в плазмі крові: Тiazидні та тiazидоподібні диуретики можуть змінювати екскрецію кальцію з сечею і призводити до незначного й тимчасового підвищення рівня кальцію в плазмі крові. У таких випадках слід припинити лікування та обстежити функцію паращитовидних залоз. Рівень глюкози в крові: контроль рівня глюкози в крові є важливим для хворих на цукровий діабет, особливо за наявності гіпокаліємії. Серцева недостатність: пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипіну слід призначати з обережністю. Функція нирок: гіпокаліємія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому диуретиків на початку лікування, асоціюється зі зникненням гломерулярної фільтрації і може погіршити наявну ниркову недостатність. Амлодипін не піддається діалізу. Рівень сечової кислоти в крові: у пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти в крові можливе збільшення кількості кападі подграти. Функція печінки: пацієнти з порушеннями функції печінки легкого та помірного ступеня препарат слід застосовувати з обережністю, лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчої дози. Пацієнти похилого віку: препарат слід застосовувати з урахуванням функції нирок. Арифам® не слід призначати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози та галактози, ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ: Нерекондновані комбінації: з ліпідом, з дантролоном (інфузія), з грейпфрутом або грейпфрутовим соком. Комбінації, які потребують застережень при застосуванні: з препаратами, які можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует"; з нестероїдними протизапальними засобами (системного застосування), в тому числі селективними інгібіторами циклооксигенази-2 та ацетилсаліциловою кислотою у великих дозах (> 3 г/добу), з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, з іншими сполуками, які можуть спричинити виникнення гіпокаліємії, з серцевими глікозидами, з баклофеном, інгібіторами СУРЗМ, індуторами СУРЗМ, симвастатином. Комбінації, що потребують уваги: з калієзберігаючими диуретиками, з мєтформіном, з лодоконтрастними засобами, з міграмінолодипіном антидепресантами, нейростіміками, з солями калію, з циклофосфаном, та кортикостероїдами, тетрацоксидом (системної дії). Гіпотензивні ефекти амлодипіну потенціює гіпотензивну дію інших лікарських засобів з антигипертензивними властивостями (адитивний ефект). ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД БАГНОТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДНО: Застосування препарату під час вагітності не рекомендується. Препарат протипоказаний під час годування груддю. ЗДАНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО РОБОТІ З ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ: Якщо у пацієнтів, виникли різні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску чи такі побічні реакції, як запаморочення, головний біль, втома або нудота, їх реакція може бути знижена. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: Часті (> 1/100, < 1/10): гіпокаліємія, сонливість, запаморочення, головний біль, паллячі реакції, прилики крові, біль в абдомінальній ділянці, нудота, макулопатологічне висипання, набряк щиколотки, набряк (оEDEMA), втома, Нечасті (> 1/1000, < 1/100): безсоння, зміни настрою (у тому числі тригери), депресія, тремор, спотворення смаку (дисгевзія), непереносливість (синкопе), гіпестезія, парестезія, порушення зору (у тому числі диплопія), дзвені у вухах, артеріальна гіптензія, задишка, риніт, блонвання, диспепсія, зміна ритму дефекації (у тому числі діарея та запор), сухість у роті, запор, пурпура, алопеція, знебарвлення шкіри, гіпергідроз, свербіж, висипання, екзантема, артралгія, міалгія, судини м'якше, порушення сенсорного сприйняття, ніктурія, часте сечовипускання, імпотенція, гінекомастія, біль у грудній клітці, астена, біль, нездужання, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, Рідко (> 1/10000, < 1/1000): сплутаність свідомості, вертіж, Дуже рідко (< 1/10000): лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, аліментарна диспепсія, гемолітична анемія, алергічні реакції, гіпергікемія, гіперкальціємія, гіптензія, периферична нейропатія, інфаркт міокарда, аритмія (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь), васкуліт, кашаль, паворкратит, гастрит, гіперлазія жєк, гепатит, жовтянка, підвищення рівня печінкових ферментів, порушення функції печінки, ангіонедма, кров'яниста, токсичний ендометриальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, набряк Квінке, реакції фотосенсібілізації, ніркова недостатність, Частота невідома: гіпонатріємія, гіпонатріємія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу "пірует" (можливо летальна), при печінковій недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії, можливе загострення вже наявного системного червоного вошчака, подовження інтервалу QT на ЕКГ, підвищення рівня глюкози та сечової кислоти в крові під час лікування. При застосуванні амлодипіну повідомлялося про поодинокі випадки виникнення екстрасистриального синдрому, ПЕРЕДОЗУВАННЯ: Інформації щодо передозування препаратом Арифам® у людини немає. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ: Індапамід – це похідне сульфонамідів з індоловим кільцем, фармакологічно споріднене з тiazидними диуретиками, що діє шляхом інгібування реабсорбції натрію у кортикальному сегменті нирок. Індапамід не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності) та не впливає на метаболізм вуглеводів. Амлодипін інгібує надходження іонів кальцію групи дигідропіридині (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), що перешкоджає трансмембранному надходженню іонів кальцію до гладких м'язів міокарда та судин. УПАКОВКА: По 15 таблеток у блистері, По 2 або 6 блистерів у коробці. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: За рецептом. Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Арифам® (Р/с: N UA13799/01/01, UA13798/01/01; Назва № 636 від 09.09.2014).

Серв'є-Україна: Киев, ул. Бульварно - Кудрявская, 24.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 490-34-40

Для дополнительной информации
посетите сайт www.servier.ua