

Амлодипин + рамиприл: общая история двух лидеров

В текущем году вышли в свет обновленные европейские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ), в которые были внесены определенные изменения, касающиеся классификации АГ и целевых уровней артериального давления (АД). Можно с уверенностью утверждать, что обновленная версия европейских рекомендаций – очередное подтверждение того, что во главу угла сегодня ставится индивидуальный подход к лечению больных АГ. Все пять классов антигипертензивных препаратов первой линии терапии АГ рассматриваются как средства, эффективные в снижении риска серьезных сердечно-сосудистых (СС) событий, общей и СС смерти. Однако европейские эксперты не отрицают наличия определенных преимуществ у представителей разных классов в уменьшении риска развития отдельных осложнений. Так, в разделе по медикаментозной терапии АГ указывается на преимущества β-блокаторов в снижении частоты развития инсульта и преимущества антагонистов кальция (АК) в снижении частоты развития сердечной недостаточности. Авторы руководства акцентируют также внимание на очевидной разнице между различными классами антигипертензивных средств в отношении степени приверженности к их приему и частоты самостоятельной отмены пациентами (G. Corrao, A. Zambon et al., 2008; C. Thomopoulos, G. Parati et al., 2016).

Обновленные европейские рекомендации станут темой ближайших публикаций на тему лечения АГ, в рамках которых у нас будет возможность обсудить множество нюансов ведения пациентов разных категорий. Сегодняшняя публикация посвящена особенностям лечения пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) с точки зрения новых рекомендаций и накопленных доказательных данных. С этой целью рассмотрим несколько важных вопросов, которые встают перед врачом при назначении антигипертензивной терапии таким больным.

Когда начинать антигипертензивную терапию при наличии ИБС?

В обновленном руководстве рекомендуется рассмотреть назначение антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) при наличии очень высокого СС-риска (СС-заболевание, особенно ИБС). Начиная с АГ 1 степени (140-159/90-99 мм рт. ст.) медикаментозная терапия АГ однозначно показана всем пациентам.

Какие целевые уровни АД определены для пациентов с АГ и ИБС?

Для пациентов с АГ и ИБС в возрасте 18-64 года целевыми являются значения систолического АД (САД) ≤130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст. Для пациентов старше 65 лет целью является уровень САД 130-139 мм рт. ст. Целевой уровень диастолического АД для всех возрастных категорий составляет 70-79 мм рт. ст.

Как начинать антигипертензивное лечение у пациентов с АГ и ИБС?

Европейские эксперты подчеркивают, что у большинства пациентов с АГ следует начинать терапию с двойной комбинации антигипертензивных средств разных классов, учитывая наличие у них индивидуальных свойств и разницу в механизмах действия, – это обеспечивает целевое воздействие сразу на несколько звеньев патогенеза АГ. Например, применение комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и АК означает не только подавление синтеза ангиотензина II, но и выраженную вазодилатацию, а следовательно, более выраженное снижение АД и большую вероятность достижения его целевого уровня. В обновленном руководстве четко прописано, что назначение двух антигипертензивных средств в низких дозах является более эффективным и безопасным подходом по сравнению с терапией одним препаратом в максимальной дозе. В конечном итоге инициальная терапия двойной комбинацией препаратов является более предпочтительной и хорошо переносится (без или с незначительным риском эпизодов гипотензии) даже пациентами с АГ I степени, у которых побочные явления, приводящие к отмене терапии, возникают нечасто.

Как обеспечить приверженность к длительному приему антигипертензивной терапии у пациентов с ИБС, которые вынуждены принимать как минимум четыре базисных препарата для уменьшения симптомов стенокардии и улучшения прогноза?

В европейских рекомендациях 2018 года вопрос обеспечения приверженности пациентов к приему препаратов рассматривается как отдельный, крайне важный аспект антигипертензивного лечения. При этом подчеркивается роль фиксированных антигипертензивных комбинаций (класс рекомендации I, уровень доказательств А), которые позволяют уменьшить количество принимаемых таблеток и снизить риск самостоятельной отмены препаратов. Как показывают исследования, степень приверженности к долгосрочной терапии коррелирует с количеством принимаемых таблеток: при приеме одной таблетки доля пациентов, отменяющих терапию, составляет <10%; пациенты, принимающие две таблетки, прекращают лечение в 20% случаев; прием трех таблеток отменяют самостоятельно около 40% пациентов; одновременное назначение пяти и более таблеток всегда связано с высоким риском отмены части препаратов или лечения полностью. Еще один способ сократить количество препаратов у пациентов с ИБС – назначение в качестве антигипертензивного лечения фиксированной комбинации, включающей ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и недигидропиридиновый АК. У большинства из них ИАПФ входят в схему прогноз-модифицирующей терапии, а недигидропиридиновые АК могут быть использованы в качестве антиангинальных препаратов при синусовой брадикардии, синдроме слабости синусового узла, нарушении атриовентрикулярной проводимости и других нарушениях ритма.

Какие препараты выбрать для двойной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС?

В обновленных европейских рекомендациях указывается, что предпочтение следует отдавать комбинациям блокаторов РАС с АК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Совершенно очевидно, что блокаторы РАС (ИАПФ или в случае непереносимости блокаторы рецепторов ангиотензина II) и АК являются препаратами выбора у пациентов с АГ и ИБС с точки зрения их позиций в современных рекомендациях по лечению АГ и ИБС. При этом убедительные доказательства влияния на прогноз пациентов с АГ и ИБС получены только для двух препаратов из группы ИАПФ – рамиприла и периндоприла.

Наиболее широко используемым недигидропиридиновым АК является амлодипин – препарат с длительным антигипертензивным действием (период полувыведения – 35-50 ч) и выраженным вазодилатирующим эффектом. Важным преимуществом амлодипина является также наличие доказанного антиатеросклеротического эффекта.

Доказательная база эффективности и безопасности амлодипина и рамиприла в лечении пациентов с АГ и ИБС

В области АГ знаковыми исследованиями для амлодипина и рамиприла стали HOPE (пациенты с АГ высокого СС-риска) и ALLHAT. В этих крупных исследованиях была продемонстрирована способность обоих препаратов снижать риск смерти и крупных СС-событий.

Рамиприл значительно снизил риск смерти, инфаркта миокарда и инсульта у широкого круга больных высокого риска в исследовании HOPE, результаты которого в свое время изменили клиническую практику и место ИАПФ в лечении пациентов с ИБС, сахарным диабетом (СД), заболеванием почек и другими заболеваниями, существенно повышающими СС-риск.

В исследовании HOPE эффекты рамиприла были изучены у разных категорий пациентов высокого риска – с ИБС, протеинурией, СД, и в каждой подгруппе продемонстрированы не только эффективность рамиприла в контроле АД, но и снижение СС-риска. У пациентов с СД, который рассматривается как эквивалент ИБС в отношении увеличения СС-риска, рамиприл обеспечил снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений на 25%. Именно данные исследования HOPE стали основанием для того, чтобы рекомендовать ИАПФ (рамиприл) для снижения СС-риска у пациентов с вышеперечисленными сопутствующими заболеваниями и состояниями. Среди ИАПФ рамиприл обладает самым широким спектром показаний и применяется также у пациентов с заболеванием периферических артерий, диабетической и недиабетической нефропатией, с инфарктом миокарда и инсультом в анамнезе, с сердечной недостаточностью. Данные, полученные в клинических исследованиях с рамиприлом, позволили сделать вывод о том, что его влияние на прогноз у пациентов высокого риска обусловлено не только снижением АД, но и выраженными долгосрочными (органопротекторными) эффектами. Способность предотвращать или замедлять поражение органов-мишеней, а также антиишемическое действие рамиприла связаны с его уникальными фармакологическими характеристиками. Рамиприл – липофильный препарат, обеспечивающий высокую степень связывания с тканевым АПФ, превышающую таковую у периндоприла (L.J. Dell'Italia et al., 2002; W. Raash et al., 1999). Это важный момент, поскольку именно тканевое звено РАС «ответственно» за органные поражения.

Способность рамиприла влиять на исходы ИБС была подтверждена в исследовании APRES с участием пациентов, перенесших реваскуляризацию коронарных артерий. В исследовании SECURE (проведено в рамках проекта HOPE) продемонстрированы возможности рамиприла в уменьшении толщины комплекса интима-медиа крупных артерий (на 37%), что дает основания говорить о наличии самостоятельного антиатерогенного действия у этого препарата.

Данный эффект рамиприла объясняют как высокой степенью связи с тканевым АПФ, так и эндотелий-зависимыми реакциями. В свою очередь, положительное влияние рамиприла на функцию эндотелия связано с восстановлением метаболизма брадикинина (замедление его распада), который стимулирует синтез NO.

Амлодипин, по данным исследования ALLHAT, эффективно снижал риск общей смертности, частоту возникновения ИБС и ее осложнений. В исследовании PREVENT установлено наличие антиатеросклеротического эффекта амлодипина (уменьшение толщины интима-медии сонных артерий).

«Общая история»

Амлодипин и рамиприл – препараты, которые по праву считаются одними из лучших в своих классах, – имеют и «общую историю» – результаты исследований с одновременным их применением. Высокая антигипертензивная эффективность такой комбинации и ее преимущества в контроле АД на протяжении суток перед монотерапией амлодипином была продемонстрирована в исследовании ATAR с участием пациентов с мягкой и умеренной АГ. При этом нежелательные явления (отеки нижних конечностей) регистрировались достоверно реже при назначении комбинации амлодипин + рамиприл, чем при лечении амлодипином (7,6% случаев в группе комбинированной терапии против 18,7% случаев в группе монотерапии) (рис.).

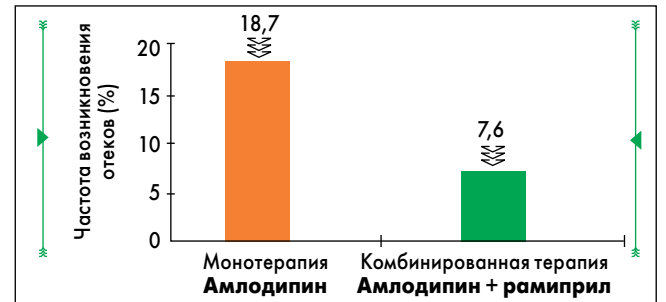


Рис. Исследование ATAR: отеки нижних конечностей реже возникают на фоне применения комбинации амлодипин + рамиприл

В работе С.И. Мартюшова и соавт. (2008) у пациентов с АГ 2 или 3 степени (большинство из них имели высокий СС-риск) целевые значения АД при применении комбинации амлодипин + рамиприл были достигнуты в 82% случаев, а 97% пациентов отметили улучшение самочувствия на фоне терапии.

В открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA применяли фиксированную комбинацию амлодипин + рамиприл с участием более 9 тыс. пациентов с мягкой и умеренной АГ, не достигавших целевых уровней АД на фоне ранее проводимой антигипертензивной терапии (в течение почти 10 лет). Через 4 мес лечения у пациентов наблюдалось не только значимое снижение САД, но и улучшение метаболических показателей – снижение уровней общего холестерина плазмы крови, холестерина липопротеинов низкой плотности и глюкозы крови натощак. В субисследовании RAMONA было показано, что прием фиксированной комбинации приводит также к существенному уменьшению суточного уровня мочевого кислоты (МК). Поскольку гиперурикемия сегодня рассматривается как фактор СС-риска, эти данные следует принимать во внимание при лечении пациентов с нарушением метаболизма МК. Немаловажными являются и результаты, полученные в подгруппах пациентов с другими значимыми факторами риска – хронической болезнью почек (ХБП) и СД. Было показано, что назначение фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл приводило к достижению целевых значений АД у 52,1% больных с сопутствующей ХБП и у 69,8% пациентов с СД. Через 4 мес лечения фиксированной комбинацией амлодипин + рамиприл наблюдалось значимое увеличение расчетной скорости клубочковой фильтрации. Комбинация амлодипин + рамиприл хорошо переносилась пациентами, тяжелых побочных эффектов при приеме препарата зарегистрировано не было.

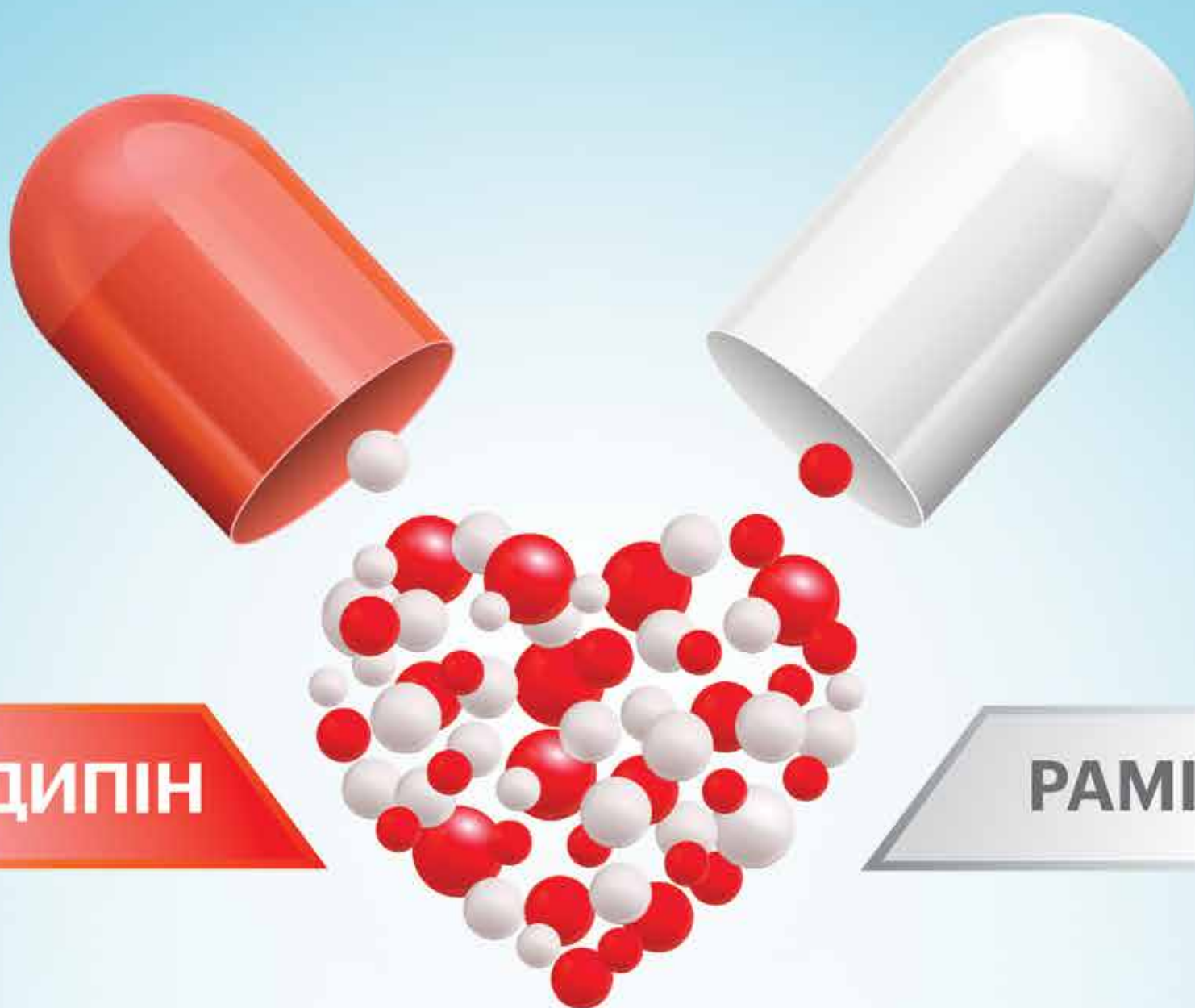
В работе Ц. Ктовой и соавт. (2013) оценивали изменение показателей жесткости сосудистой стенки у пациентов с АГ 1-3 степени на фоне применения фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл. В исследовании у всех пациентов через 1 мес лечения, помимо значимого снижения АД, наблюдалось достоверное уменьшение скорости пульсовой волны, что свидетельствовало об улучшении эластичности сосудов.

Таким образом, в соответствии с современными взглядами на лечение АГ и ИБС, позициями европейских экспертов и с учетом накопленных доказательных данных можно сделать следующие выводы о роли комбинации амлодипин + рамиприл в лечении пациентов с сочетанием этих заболеваний:

- применение комбинации амлодипин + рамиприл для лечения пациентов с АГ и ИБС является обоснованным, обеспечивает эффективное воздействие на механизмы развития АГ и ИБС;
- данная комбинация может быть назначена в качестве стартовой антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и ИБС для эффективного контроля АД, снижения риска СС-осложнений и смерти;
- комбинация амлодипин + рамиприл с различными дозами компонентов обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, органопротекторными свойствами, хорошо переносится и оказывает положительное влияние на метаболические показатели;
- важными аспектами органопротективного действия комбинации амлодипин + рамиприл являются предупреждение и замедление ремоделирования сосудов, уменьшение их жесткости, торможение прогрессирования атеросклеротического процесса и, как следствие, снижение риска СС-осложнений и смерти;
- назначение фиксированной комбинации амлодипин + рамиприл соответствует требованиям времени и способствует повышению приверженности пациентов с АГ и ИБС к длительной терапии.

Подготовила Наталья Очеретяная

Сумілар - ефективний контроль АТ¹



АМЛОДИПІН

РАМІПРИЛ

Ефективна комбінація амлодипіна і раміприла в 1 капсулі*



Можна застосовувати при цукровому діабеті та метаболічному синдромі*



Європейська якість*



Застосовується 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі*



Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

*Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Сумілар.

1. ATAR: Miranda ND et al.. The assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. Clin. Ther. 2008; 30(9): 1618-28.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сумілар (Ramipril and amlodipine). Діюча речовина: амлодипіну бесилат, раміприл (5 мг/5 мг; 10 мг/10 мг; 10 мг/5 мг; 5 мг/10 мг); допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані препарати інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ С09В В07. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється окремими препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. РП Сумілар № UA/15319/01/01; № UA/15320/01/01; № UA/15318/01/01; № UA/15319/01/02. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

SANDOZ A Novartis Division

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. 3-04-СУМ-РЕЦ-0218.