

# Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ) у пацієнтів із гіпертензією та діабетом

**Поширеність цукрового діабету (ЦД) продовжує зростати в усьому світі, зокрема в Угорщині. Захворюваність і смертність серед пацієнтів із ЦД приблизно в чотири рази вищі порівняно із загальною популяцією. ЦД часто поєднується з артеріальною гіпертензією (АГ). У Фрамінгемському дослідженні АГ зустрічалась у 1,5 рази частіше в осіб із ЦД порівняно з популяцією без діабету. Згідно з Угорським реєстром гіпертензії, 80% пацієнтів із ЦД мають підвищений артеріальний тиск (АТ). У дослідженні UKPDS після восьми років спостереження було продемонстровано, що в учасників із ЦД 2-го типу більш інтенсивний контроль АТ (144/82 vs 154/87 мм рт. ст.) знижує ризик інсульту на 44%, мікросудинних ускладнень – на 37%, ускладнень ЦД – на 24% і смерті від ЦД – на 32%.**

Сучасна настанова Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC) рекомендує цільовий рівень АТ <140/85 мм рт. ст. У пацієнтів із АГ і ЦД фармакотерапію слід починати з комбінації двох антигіпертензивних препаратів, які діють протягом 24 год. Прийом ліків 1 р/добу покращує прихильність пацієнтів до лікування і зменшує добові коливання АТ. Ці позитивні ефекти посилюються в разі застосування фіксованих комбінацій.

У підгрупі пацієнтів із ЦД – учасників дослідження HOPE – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) раміприл знижував кумулятивний ризик кардіоваскулярних подій на 25%, зокрема інфаркту міокарда – на 22% й інсульту – на 25%. Крім того, лікування раміприлом асоціювалося зі зменшенням розвитку нефропатії на 24% і ретинопатії, що потребувала лазеротерапії, – на 22%.

Комбінація іАПФ і блокаторів кальцієвих каналів (БКК) протягом багатьох років успішно застосовується в антигіпертензивній терапії. БКК проявляють легкий діуретичний ефект, підвищуючи активність симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). іАПФ зменшують ці ефекти, а також попереджають набряк гомілки – побічне явище дигідропіридинової БКК. Обидва класи препаратів є метаболічно нейтральними і не викликають побічних реакцій із боку центральної нервової системи.

В угорському проспективному дослідженні IV фази RAMONA оцінювали ефективність і безпеку фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну в різних дозах у раніше лікованих пацієнтів з легкою або середньою тяжкістю АГ (n=6423), які не досягли цільового рівня АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. На завершальному етапі дослідження середній АТ

(157/91 мм рт. ст. на момент включення) знизився на 26,4/11,8 мм рт. ст. Завдяки лікуванню фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну 52,4% пацієнтів досягли цільового АТ. Враховуючи тісний взаємозв'язок між АГ і ЦД, було окремо проаналізовано ефективність, безпеку і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну, а також метаболічні параметри в підгрупі пацієнтів – учасників дослідження RAMONA, які мали супутній ЦД.

## Методи

### Популяція дослідження і збір даних

У дослідження RAMONA включали пацієнтів віком ≥18 років з легкою або середньою тяжкістю АГ, яким не вдалося досягти цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.) на тлі попередньої антигіпертензивної терапії. Критерії виключення: відсутність інформованої згоди; низький комплаєнс; гіперчутливість до досліджуваних препаратів; вторинна АГ; вагітність; злоякісне новоутворення з низькою очікуваною тривалістю життя; погано контрольований ЦД; значні лабораторні відхилення (зокрема, гіперкаліємія); інші протипоказання до призначення раміприлу або амлодипіну. Дослідження було проведене відповідно до стандартів Гельсінської декларації і схвалене локальним комітетом з етики.

### Вимірювання АТ і лабораторні тести

Протягом 4 міс спостереження пацієнти здійснювали 3 візити у клініку (у 1-й день – візит 1; через 1 міс – візит 2; через 4 міс – візит 3), під час яких вимірювали АТ за допомогою валідованих сфігмоманометрів (два вимірювання з інтервалом 2 хв). Кожен пацієнт отримував 1 з 4 фіксованих комбінацій раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ, Egis, Угорщина; 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг

відповідно) залежно від вихідних рівнів АТ і з можливою титрацією дози за рішенням лікаря.

Лабораторні параметри (загальний аналіз крові з формулою, аналіз сечі, показники ниркової та печінкової функції, електроліти, глюкозу крові, холестерин сироватки, сечову кислоту, тригліцериди, креатиніназу) визначали на візитах 1 і 3.

## Статистичний аналіз

Вихідні характеристики наведені у вигляді середніх ± стандартне відхилення для безперервних змінних і числових значень (відсотків) для категорійних змінних. Усі дані аналізувала незалежна статистична компанія Web2 Research Kft. (Будапешт, Угорщина) із застосуванням програмного забезпечення SAS ver. 9.3 (SAS Institute Inc., США). Різницю вважали статистично значимою при p<0,05.

## Результати

### Вихідні характеристики

Загалом у дослідженні RAMONA взяли участь 9169 пацієнтів, із них 6423 повністю завершили спостереження. Із цих хворих 1276 (19,9%) мали ЦД. Середній вік пацієнтів із ЦД становив 64,2±10,0 років, чоловіків було 707 (55,4%). На момент включення індекс маси тіла (ІМТ) був 30,1±5,1 кг/м<sup>2</sup>, АТ – 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. Тривалість АГ склала 12,7±8,4 року. До початку лікування раміприлом/амлодипіном легку АГ мали 514 (40,3%) хворих, АГ середньої тяжкості – 762 (59,7%).

Серед 1276 пацієнтів із ЦД у 1255 (98,4%) були наявні додаткові фактори кардіоваскулярного ризику, зокрема дисліпідемія – у 1077 хворих (84,4%), вік (чоловіки >55 років, жінки >65 років) – у 826 (64,7%), ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>) – у 586 (45,9%), куріння – у 298 (23,4%),

## Довідка «3У»

Угорське проспективне дослідження RAMONA, в якому вивчали фіксовану комбінацію раміприлу та амлодипіну виробництва компанії Egis, представлено у даному матеріалі, є добре відомим та актуальним сьогодні.

Так, відповідно до нових рекомендацій ESC/ESH (2018) із ведення осіб з АГ, доцільним є застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів як стартової терапії АГ у переважній більшості хворих. Це пов'язано з тим фактом, що більшість пацієнтів з АГ (≥75%) не досягають цільових показників АТ на тлі прийому одного препарату, а призначення великої кількості лікарських засобів знижує прихильність хворого до лікування (Weber et al., 2018).

Слід зазначити, що тими ж європейськими рекомендаціями задекларовано первинний цільовий рівень АТ <140/90 мм рт. ст. у всіх осіб із АГ (клас рекомендацій I, рівень доказовості A). Якщо лікування добре переноситься, терапевтична мета – зниження АТ до ≤130/80 мм рт. ст. у більшості осіб із АГ (клас рекомендацій I, урівень доказовості A). Цільовий показник діастолічного АТ <80 мм рт. ст. повинен бути досягнутий у всіх пацієнтів з АГ незалежно від рівня й ризику супутніх захворювань (клас рекомендацій IIa, рівень доказовості B).

Водночас у діючих в США рекомендаціях чітко визначено доцільність поєднаного застосування антигіпертензивних препаратів у осіб із АГ 2-го ступеня: при систолічному АТ ≥160 мм рт. ст. та/або діастолічному АТ ≥100 мм рт. ст.

Серед препаратів першої лінії для ефективного контролю АТ у найавторитетніших настановах залишаються блокатори РААС, а також БКК, з-поміж яких найбільш дослідженим є амлодипін.

Табл. 1. Антигіпертензивні препарати, які пацієнти з АГ і ЦД (n=1276) отримували до включення у дослідження

Препарати	n (%)
Бета-блокатори	757 (59,3)
Діуретики	409 (31,3)
БРА	156 (12,2)
іАПФ	798 (36,2)
α <sub>1</sub> -агоністи	98 (7,7)
БКК	588 (46,1)
Препарати центральної дії	111 (6,6)

Примітка: БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Табл. 2. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації за трьома візитами

Раміприл/амлодипін	Візит 1, n (%)	Візит 2, n (%)	Візит 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)

Табл. 3. Дози раміприлу/амлодипіну у вигляді фіксованої комбінації у пацієнтів, які досягли цільового рівня АТ на візитах 2 і 3

Раміприл/амлодипін	Візит 2, n (%)	Візит 3, n (%)	p
Всі дози	412 (32,3)	891 (69,8)	<0,0001
5/5 мг	150 (11,8)	278 (21,8)	<0,0001
5/10 мг	23 (1,8)	44 (3,4)	<0,0001
10/5 мг	120 (9,4)	261 (20,5)	<0,0001
10/10 мг	119 (9,3)	308 (24,1)	<0,0001

сімейний анамнез (ранній гострий інфаркт міокарда) – у 277 (21,7%) і гіперурикемія – у 269 (21,1%). Ураження органів-мішеней мали 622 (48,7%) пацієнтів, зокрема гіпертрофію лівого шлуночка – 415 (32,5%), атеросклероз сонних артерій – 285 (22,3%), підвищений рівень креатиніну сироватки – 71 (5,6%), мікроальбумінурию – 117 (9,2%), швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> – 106 (8,3%).

#### Ефективність фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну

Після 4 міс лікування (візит 3) цільового АТ (первинна кінцева точка) було досягнуто у 891 (69,8%) пацієнта. Раніше ці хворі мали неконтрольований АТ, незважаючи на прийом різноманітних антигіпертензивних препаратів (β-блокаторів, БКК, діуретиків тощо) (табл. 1). У таблиці 2 наведено дози раміприлу/амлодипіну, які отримували пацієнти.

АТ знизився зі 157,5/91,3±9,6/7,6 мм рт. ст. (візит 1) до 130,9/79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. (візит 3), що відповідало значному зниженню на 16,6/12,3% (p<0,0001). На візитах 2 і 3 цільового АТ досягли 32,3 і 69,8% пацієнтів відповідно (p<0,0001), при цьому вірогідність досягнення цільового АТ була дозозалежною. На візиті 3 цільовий АТ відзначався у 24,1; 21,8; 20,5 і 1,8% хворих, які отримували раміприл/амлодипін 10/10, 5/5, 10/5 і 5/10 мг відповідно (табл. 3). Зниження АТ супроводжувалося змінами частоти серцевих скорочень. Цей показник знизився зі 78,0±8,5 уд./хв (візит 1) до 72,9±6,0 уд./хв (візит 3), що відповідало значному зниженню на 5,1±7,5 уд./хв (p<0,0001).

Як вторинні кінцеві точки в дослідженні визначалися безпека і метаболічні ефекти лікування фіксованою комбінацією раміприлу/амлодипіну в підгрупі пацієнтів із ЦД. Стосовно ліпідного статусу: рівень загального холестерину знизився з 5,5±1,13 (візит 1) до 5,2±0,95 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), холестерин ліпопротеїнів низької щільності – з 3,2±0,93 до 3,0±0,77 ммоль/л (p<0,0001), тригліцеридів – з 2,2±1,14 до 2,0±1,97 ммоль/л (p<0,0001), при цьому концентрація холестерину ліпопротеїнів високої щільності підвищилася з 1,3±0,42 до 1,35±0,3 ммоль/л (p=0,0001). Рівень глюкози крові натще знизився з 7,2±1,88 (візит 1) до 6,7±1,38 ммоль/л (візит 3; p<0,0001), рівень HbA1C – з 7,9±1,78 до 7,6±1,83% (p<0,0001). Інші лабораторні параметри суттєво не змінювались. В усіх застосованих дозах фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну добре переносилась, побічні реакції не спостерігались.

#### Обговорення

У 4-місячному проспективному спостережному клінічному дослідженні IV фази пацієнтів з АГ і ЦД фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну значно знизила АТ і покращила інші фактори кардіоаскулярного ризику. У хворих, які раніше отримували антигіпертензивну терапію, але не досягали цільового АТ (<145/80 мм рт. ст.), перехід на фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну забезпечив зниження АТ у середньому на 26,6/1,7 мм рт. ст. і загальний контроль АТ 69,8%. Значне зниження АТ відзначалось вже після одного місяця прийому фіксованої комбінації. Це дуже важливо, оскільки в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що частота відповіді після одного місяця лікування є предиктором зниження віддаленого ризику кардіоаскулярних подій і покращення виживаності в пацієнтів з АГ і ЦД.

Результати дослідження свідчать, що фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну може мати значні довгострокові переваги стосовно майбутніх кардіоаскулярних подій. Слід наголосити, що зафіксований показник досягнення цільового АТ можна ще покращити шляхом призначення максимальних доз раміприлу й амлодипіну в складі фіксованої комбінації (10/10 мг), оскільки цю дозу на візиті 3 отримували лише 37,5% пацієнтів.

Після 4 міс лікування покращились усі ліпідні параметри, що також є важливим у пацієнтів з АГ і ЦД. Крім того, спостерігались сприятливі зміни вуглеводного метаболізму, про що свідчило помірне, але статистично значиме зниження рівня глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Протягом 4 міс терапії жодних побічних ефектів не зареєстровано.

У схожому 18-місячному проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні АТАR, виконаному в Бразилії, Miranda і співавт. (2008) вивчали ефективність і переносимість фіксованої комбінації раміприлу й амлодипіну. Пацієнтам з есенціальною АГ 1-ї або 2-ї стадії призначали раміприл/амлодипін по 2,5/2,5 мг або монотерапію амлодипіном у дозі 2,5 мг із подальшою титрацією до 5/5 → 10/10 мг (раміприл/амлодипін) або 5 → 10 мг (амлодипін) залежно від рівня АТ. У цьому дослідженні середні рівні АТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були значно нижчими в пацієнтів, які використовували фіксовану комбінацію раміприлу/амлодипіну, порівняно з хворими, що отримували монотерапію амлодипіном.

Сучасні рекомендації ESH/ESC наголошують на важливості інгібування активності РААС у лікуванні первинної АГ. Нещодавній метааналіз показав, що в пацієнтів із ЦД іАПФ знижують загальну, кардіоаскулярну смертність і частоту великих кардіоаскулярних подій, при цьому БРА не чинять позитивного впливу на такі кінцеві точки. Отже, іАПФ слід вважати першою лінією терапії для зменшення захворюваності та смертності в цій популяції. Комбінація іАПФ із БКК дозволяє отримати синергічні антигіпертензивні ефекти і мінімізувати вірогідність побічних реакцій (зокрема, периферичних

набряків, властивих дигідропіридиновим БКК). В антигіпертензивній гілці дослідження ASCOT (ASCOT-BPLA) комбінація іАПФ і БКК була більш ефективною у зниженні ризику смерті та великих кардіоаскулярних подій порівняно із традиційною терапією β-блокатором і тiazидним діуретиком.

Важливою перевагою проведеного дослідження є те, що докази ефективності й безпеки фіксованої комбінації раміприлу/амлодипіну були отримані в умовах реальної клінічної практики.

Таким чином, у пацієнтів з АГ і ЦД із високим кардіоаскулярним ризиком, які не досягали цільового АТ на тлі попередньої антигіпертензивної терапії багатьма класами препаратів, фіксована комбінація раміприлу/амлодипіну (Хартил® АМ, Egis) є високоефективною, добре переноситься і має додаткові сприятливі метаболічні ефекти.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується у скороченні.

Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial // Chin Med J (Engl). 2016; 129 (10): 1224-1228.

Переклав з англ. Олексій Терещенко





## Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень\*


### Хартил®

РАМІПРИЛ



### Хартил® АМ

РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН



**Хартил®. Показання:** артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та не-діабетична нефропатія); лікування серцевої недостатності; вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда; зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. **Побічні реакції.** Кашель, гіпотензія\*\*. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04.

**Хартил® АМ. Показання:** лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів, артеріальний тиск яких контролюється препаратами, що призначаються одночасно у тій же дозі, що і в комбінації, але у вигляді окремих таблеток. **Спосіб застосування та дози.** Хартил® АМ приймати один раз на добу в один і той же час, незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова добова доза — 1 капсула 5 мг/5 мг. Максимальна добова доза — 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Раміприл. Кашель, головний біль, запаморочення, індивідуальна непереносимість та ін. Амлодипін. Сонливість, артеріальна гіпотензія, серцебиття, головний біль, індивідуальна непереносимість та ін\*\*. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря. Р.П. № UA/13634/01/02, UA/13635/01/01, UA/13636/01/01, UA/13634/01/03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

\*Інструкція для медичного застосування.  
\*\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

**Контакти представника виробника в Україні:**  
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.  
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

