

РАМІТОН А

раміприл
амлодипін

СИЛА ДВОХ* У БОРОТЬБІ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ



* До складу лікарського засобу Рамітон А входять два антигіпертензивних засоби.

Рамітон А. Склад: діючі речовини: ramipril, amlodipine; 1 капсула містить 5 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,934 мг амлодипіну бесилату) або 5 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,868 мг амлодипіну бесилату), або 10 мг раміприлу та 5 мг амлодипіну (що відповідає 6,934 мг амлодипіну бесилату) або 10 мг раміприлу та 10 мг амлодипіну (що відповідає 13,868 мг амлодипіну бесилату); **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані лікарські засоби інгібіторів АПФ. Інгібітори АПФ в комбінації з антагоністами кальцію. Раміприл та амлодипін. Код АТХ C09BB07. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких належним чином контролюється раміприлом та амлодипіном, що призначають одночасно у тій же дозі, що і в комбінації. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до раміприлу, амлодипіну, похідних дигідропіридинів, інгібіторів АПФ (ангіотензинперетворювальний фермент) або до будь-якої допоміжної речовини. Повний перелік протипоказань наведено у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу на сайті <http://www.drz.com.ua/>. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу на сайті <http://www.drz.com.ua/>. **Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Адамед Фарма С.А.

Інформація призначена виключно для розповсюдження у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також виключно на конференціях та семінарах з медичної тематики.

ДАРНИЦЯ | Досвід та довіра
у 16 країнах світу

90
років
довіри

М.Н. Долженко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри кардіології
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Фіксована комбінація раміприл/амлодіпін у лікуванні артеріальної гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це рівень артеріального тиску (АТ), при якому переваги лікування за допомогою модифікації способу життя чи фармакотерапії однозначно переважають над ризиками. Доказова база свідчить, що таким рівнем АТ є $\geq 140/90$ мм рт. ст. (ESC/ESH, 2018).

Метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень за участю кількох сотень тисяч пацієнтів показали, що зниження систолічного АТ на 10 мм рт. ст. або діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. асоціюється з достовірним зниженням частоти всіх кардіоваскулярних подій на 20%, смертності від усіх причин – на 10–15%, інсультів – на 35%, коронарних подій – на 20%, серцевої недостатності – на 40% (Ettehad D. et al., 2016; Thomopoulos C. et al., 2014). Це зниження відносних ризиків не залежить від вихідного рівня АТ у межах гіпертензивного діапазону, рівня кардіоваскулярного ризику, коморбідних станів (цукрового діабету (ЦД), хронічних хвороб нирок), віку, статі й етнічної приналежності (Ettehad D. et al., 2016; Brunstrom M., Carlberg B., 2018).

Що стосується медикаментозного лікування АГ, то попередні видання рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії фокусувалися на різних стратегіях монотерапії: застосуванні різних препаратів на початку лікування та підвищенні доз або заміні препарату за неефективності попереднього. Проте підвищення дози препарату для монотерапії забезпечує лише невелике додаткове зниження АТ і супроводжується збільшенням ризику побічних ефектів, а перехід з одного препарату на інший із метою підбору оптимального варіанта лікування займає багато часу, виснажує пацієнта й нерідко є неефективним. У зв'язку з цим було встановлено, що в більшості випадків пацієнти з АГ потребують початку лікування одразу з фіксованої комбінації двох препаратів (ESC/ESH, 2018). Навіть низькодозові комбінації є ефективнішими, ніж монотерапія в максимально переносимій дозі. Крім того, комбіновані засоби добре переносяться та не підвищують ризику гіпотензії навіть в пацієнтів з АГ 1 ступеня. Показано, що в осіб, які розпочинають лікування АГ одразу з комбінації двох антигіпертензивних препаратів, через рік спостерігається вища частка досягнення контролю АТ, ніж у пацієнтів, які стартували з монотерапії (Wald D.S. et al., 2009; Egan B.M. et al., 2012). За даними великих когортних досліджень, початок лікування з комбінованої терапії супроводжується меншою частотою самовільного скасування препаратів і нижчим ризиком кардіоваскулярних подій порівняно зі стартом із монотерапії та традиційним ступінчастим підходом до нарощання інтенсивності лікування (Corrao G. et al., 2010, 2011). Обираючи комбінацію, варто віддавати перевагу поєднанню блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів до ангіотензину II – БРА) з блокатором кальцієвих каналів (БКК) чи тiazидним/тиазидоподібним діуретиком. Ці комбінації характеризуються взаємодоповнювальною дією складників і зменшенням імовірності побічних ефектів порівняно з монотерапією окремими компонентами (ESC/ESH, 2018).

Аналогічна точка зору представлена й у рекомендаціях Міжнародного товариства гіпертензії (2020): першим кроком антигіпертензивної терапії має виступати двокомпонентна комбінація засобів у низьких дозах, оптимальними складниками якої мають бути ІАПФ/БРА та дігдропіридинової БКК (Unger T. et al., 2020).

Рекомендації Американської колегії кардіологів й Американської асоціації серця

(2017) також вказують, що поєднання двох активних речовин в одній таблетці може забезпечити вищу прихильність пацієнтів до лікування. Комбінація двох препаратів першої лінії з різних класів рекомендована особам з АГ 2 ступеня та середнім АТ, який перевищує цільовий показник більш ніж на 20/10 мм рт. ст. (Whelton P.K. et al., 2017).

Видані 2021 року рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я з лікування АГ у дорослих стверджують, що для стартового лікування слід обирати фіксовану комбінацію на основі ІАПФ/БРА, дігдропіридинових БКК та тiazидних/тиазидоподібних діуретиків.

Отже, провідні фахові товариства світу одноставно підтримують позицію початку лікування АГ з двокомпонентної фіксованої комбінації блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та БКК або діуретика. Такою комбінацією є, зокрема, поєднання раміприлу й амлодіпину. Раміприл є високоліпофільним ІАПФ, що дає йому змогу легко проникати в тканини та зв'язувати тканинний АПФ, запобігаючи ураженню органів-мішеней при АГ (Unger T. et al., 1996). Іншими перевагами раміприлу є швидке настання піку пригнічення АПФ, низька константа дисоціації ізомерного комплексу раміприлату (активного метаболіту раміприлу) з АПФ, яка забезпечує високу тривалість дії, та збалансований шлях виведення (60% – нирками, 40% – через кишечник) (Bunning P., 1987). Масштабне постмаркетингове дослідження CARE (n=11 100) продемонструвало чіткий антигіпертензивний ефект добових доз раміприлу 2,5–10 мг. Зниження систолічного АТ до рівня ≤ 140 мм рт. ст. або щонайменше на 20 мм рт. ст. відзначалося в 70,4% учасників з ізольованою систолічною АГ, а зниження діастолічного АТ ≤ 90 мм рт. ст. або щонайменше на 10 мм рт. ст. – у 86,0% пацієнтів (Kaplan N.M., 1996). Надзвичайно важливо, що раміприл здатен викликати регрес гіпертрофії лівого шлуночка незалежно від впливу на АТ (Lievre M. et al., 1995; Agabiti-Rosei M. et al., 1995).

Свою чергою, амлодіпін характеризується високою біодоступністю та тривалою дією внаслідок високого ступеня зв'язування з білками та сповільненим вивільненням зі зв'язків із рецепторами (Упницький А.А., 2010). Амлодіпін добре вивчений у низці клінічних досліджень.

Наприклад, у дослідженні ACCOT (Amlodipine Cardiovascular Community Trial) було підтверджено, що амлодіпін ефективно та безпечно знижує АТ незалежно від віку, статі чи расової приналежності пацієнтів (Kloner R.A. et al., 1996). Дослідження TOMHS підтвердило здатність амлодіпину знижувати масу міокарда лівого шлуночка, а дослідження ALLHAT, VALUE й ASCOT – зменшення серцево-судинного ризику та кількості інсультів на тлі прийому амлодіпину (Упницький А.А., 2010).

Комбінація раміприл/амлодіпін продемонструвала переваги над монотерапією будь-яким з окремих компонентів. 19-тижневий проспективний рандомізований подвійний сліпе дослідження ATAR включало 222 пацієнтів з АГ 1-2 ступеня, котрі отримували раміприл/амлодіпін у дозі 2,5/2,5 мг або амлодіпін у дозі 2,5 мг із подальшим підвищенням дози до 5/5 та 10/10 мг (комбінації) й 5 та 10 мг (монотерапія). Середні показники зниження систолічного та діастолічного АТ, визначені за допомогою 24-годинного амбулаторного моніторингу, були достовірно більшими в групі комбінації, ніж у групі монотерапії ($-20,76 \pm 1,25$ проти $-15,80 \pm 1,18$ мм рт. ст. та $-11,71 \pm 0,78$ проти $-8,61 \pm 0,74$ мм рт. ст. відповідно, обидва $p=0,004$). У групі комбінованої терапії спостерігалася менша частота набряків (7,6% проти 18,7%; $p=0,011$) (Dischinger Miranda R. et al., 2008).

Відкрите проспективне обсерваційне клінічне дослідження ефективності та безпеки комбінації раміприлу/амлодіпину за участю 6423 пацієнтів з АГ та ЦД, які не могли досягти цільового рівня АТ, показало, що призначення цієї комбінації дає змогу знизити АТ зі 157,5/91,3 \pm 9,6/7,6 до 130,9/79,6 \pm 7,4/5,8 мм рт. ст. Через 4 міс лікування цільових показників АТ досягли 69,8% учасників дослідження. Авторі також зафіксували такі сприятливі метаболічні ефекти цієї комбінації, як зниження загального холестерину з 5,50 \pm 1,13 до 5,20 \pm 0,95 ммоль/л, холестерину ліпопротеїнів низької щільності – з 3,20 \pm 0,93 до 3,00 \pm 0,77 ммоль/л і тригліцеридів – із 2,20 \pm 1,14 до 2,00 \pm 1,97 ммоль/л на тлі збільшення холестерину ліпопротеїнів високої щільності з 1,30 \pm 0,42 до 1,35 \pm 0,30 ммоль/л. На тлі застосування комбінації раміприл/амлодіпін у пацієнтів з АГ та ЦД також зменшувався рівень глюкози натще (з 7,20 \pm 1,88 до 6,70 \pm 1,38 ммоль/л) і глікеваного гемоглобіну (з 7,90 \pm 1,78%



М.Н. Долженко

до 7,60 \pm 1,83%). Усі дози фіксованих комбінацій добре переносялися, побічних ефектів не спостерігалось (Simonyi G., 2016).

Незважаючи на покращення ситуації щодо розуміння важливості контролю АТ та численні можливості лікування, значна кількість пацієнтів не може досягти цільових показників АТ. Протягом останньої декади частка контролю АГ у світі досягла плато й майже не зростає: АГ контролюють 17–31% пацієнтів з АГ у країнах високого рівня достатку, а в країнах низького та середнього рівня достатку ці показники є ще нижчими (NCD Risk Factor Collaboration, 2019; Chow C.K. et al., 2013). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (2018), вагомою причиною незадовільного контролю АГ є погана прихильність до лікування. Загалом 43–66% пацієнтів не дотримуються призначеного їм режиму антигіпертензивного лікування (Abegaz T.M. et al., 2017), а через 1 рік призначене лікування повністю приймають 2/5 хворих на АГ (Corrao G. et al., 2008). Крім того, близько 10% пацієнтів нерідко забувають уживати призначені їм препарати для щоденного прийому (Corrao G. et al., 2008). Масштабний метааналіз 18 досліджень, який включав 1 356 188 пацієнтів з АГ, виявив, що незадовільна прихильність до антигіпертензивної терапії супроводжується достовірно підвищеним ризиком інсульту порівняно з високою прихильністю (Xu T. et al., 2017).

Прихильність до лікування є багаточисельним параметром, на який впливає значна кількість аспектів із боку пацієнта та з боку лікування. Однією з найважливіших стратегій досягнення високої прихильності є спрощення режиму лікування за допомогою застосування фіксованих комбінацій антигіпертензивних засобів (Parati G. et al., 2021). Порівняння комбінації раміприлу/амлодіпину з монотерапією раміприлом показало, що через рік прихильними до застосування комбінованого препарату залишилися 54%, а до застосування раміприлу – лише 30%. Ризик припинення лікування в групі раміприлу був удвічі вищим, аніж у групі фіксованої комбінації раміприл/амлодіпін (відношення ризиків 2,11; 95% довірчий інтервал 2,05–2,17; $p<0,001$) (Simonyi G., Ferenczi T., 2017). Порівняння прихильності до лікування на тлі різних подвійних комбінацій антигіпертензивних засобів також продемонструвало однозначну перевагу раміприлу/амлодіпину (рис.) (Simonyi G. et al., 2021).

Рамітон А (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») являє собою комбінацію раміприлу й амлодіпину, представлена в чотирьох дозових варіаціях: 5/5, 10/10 та 10/10 мг. Ця комбінація – поєднання ІАПФ та БКК – є оптимальним методом лікування АГ відповідно до рекомендацій міжнародних фахових товариств. Сполучення раміприлу й амлодіпину не лише дає можливість досягти цільових показників АТ, а й нівелює найпоширеніші побічні ефекти кожного з окремих компонентів.

Оскільки АГ є хронічним позитивним захворюванням, тривале дотримання призначеного режиму лікування особливо важливе. Рамітон А застосовується 1 р/добу, що дає змогу спростити режим лікування та покращити прихильність пацієнта до антигіпертензивної терапії.

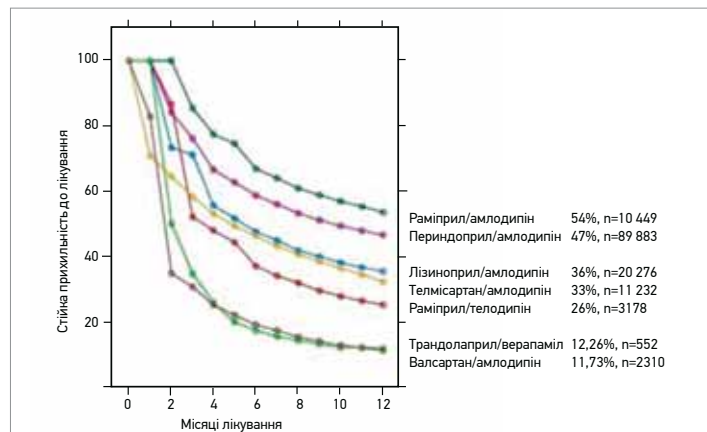


Рис. Прихильність до комбінації блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та БКК через 1 рік застосування препарату