

# Комбинация рамиприл/амлодипин: соответствие современным рекомендациям, высокая эффективность и отличная переносимость

**Согласно определению, артериальная гипертензия (АГ) – это такой уровень повышения артериального давления (АД), при котором преимущества лечения (с помощью модификации образа жизни и/или медикаментов) однозначно превосходят его риски, что подтверждено клиническими исследованиями. На сегодня достоверно установлено, что увеличение АД сопровождается возрастанием частоты потенциально фатальных сердечно-сосудистых событий (геморрагический и ишемический инсульты, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность), повышенным риском развития внезапной смерти, вероятностью развития заболеваний периферических артерий, терминальных стадий хронической патологии почек (Lewington S. et al., 2002), мерцательной аритмии (Lip G.Y. et al., 2017), деменции (Gottesman R.F. et al., 2017; Rovio S.P. et al., 2017).**

Понимание эпидемиологии, патофизиологии и рисков АГ в наше время существенно улучшилось, а доказательная база благотворного влияния снижения АД на уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и преждевременной смертности обогатилась качественными исследованиями (Mancia G. et al., 2013). Несмотря на это, контроль АД далек от удовлетворительного, а АГ остается одной из главных причин развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти во всем мире (Banegas J.R. et al., 2011; Chow C.K. et al., 2013; Falaschetti E. et al., 2014).

## Современные подходы к снижению АД

Рекомендации по лечению АГ (2018), подготовленные совместно Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом гипертензии, указывают, что большинство пациентов с АГ подлежат лечению на первичном звене здравоохранения. Госпитализация может потребоваться в случае подозрения на вторичную гипертензию; а также пациентам моложе 40 лет с АГ 2 степени или выше, больным с резистентной АГ, лицам, у которых более точная оценка опосредованного АГ поражения органов способна повлиять на выбор лечебной тактики, пациентам с внезапным развитием АГ на фоне ранее нормального АД и в других клинических ситуациях, когда необходимо более детальное обследование.

Научно обоснованная стратегия снижения АД включает два взаимодополняющих компонента, а именно модификацию образа жизни и медикаментозную терапию. Несомненно, модификация образа жизни (отказ от курения, уменьшение употребления алкоголя, ограничение потребления пищевой соли, увеличение количества потребляемых фруктов и овощей, контроль массы тела, регулярная физическая активность) способна снизить АД, а в некоторых случаях и сердечно-сосудистый риск, однако большинство пациентов с АГ все же нуждаются в фармакотерапии. Целесообразность и эффективность медикаментозного лечения АГ

подтверждены мощной доказательной базой, состоящей из большого числа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Согласно рекомендациям 2018 года, медикаментозную терапию следует назначать не только пациентам с АГ 2 и 3 степени, но и больным с АГ 1 степени и высоким сердечно-сосудистым риском, а также лицам с АГ 1 степени и низким/умеренным сердечно-сосудистым риском в случае недостижения целевого АД с помощью модификации образа жизни на протяжении 3-6 месяцев (Kjeldsen S. et al., 2014; Williams B. et al., 2018).

Первой целью антигипертензивной терапии (АГТ) у всех пациентов выступает снижение АД до уровня <140/90 мм рт. ст. В случае хорошей переносимости лечения для большинства пациентов цели смещаются к показателю 130/80 мм рт. ст. и ниже (систолическое АД (САД) – не ниже 120 мм рт. ст.). У лиц старше 65 лет САД должно составлять 130-140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – <80 мм рт. ст.

Как и в предыдущей версии, опубликованной в 2013 г., в обновленных рекомендациях утверждается, что для лечения АГ используется 5 основных классов медикаментов, а именно ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК),  $\beta$ -адреноблокаторы и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные). Данные препараты обладают доказанной способностью снижать АД и уменьшать частоту сердечно-сосудистых событий. Показано также, что благоприятное влияние медикаментов перечисленных классов на общую сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность одинаково (Emdin C.A. et al., 2015; Ettehad D. et al., 2016; Thomopoulos C. et al., 2015; 2017). ИАПФ и БРА являются часто применяемыми классами антигипертензивных препаратов (АГП). Они более выражено снижают альбуминурию, чем другие АГП, в связи с чем могут замедлять прогрессирование диабетических и недиабетических хронических болезней

почек (Thomopoulos C. et al., 2017). Кроме того, ИАПФ и БРА способны предупреждать опосредованное АГ повреждение органов, в том числе гипертрофию левого желудочка и ремоделирование артерий малого калибра; снижать риск развития фибрилляции предсердий (Thomopoulos C. et al., 2015). Следует обратить внимание на то, что, согласно данным группы исследователей Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2007), проанализировавших результаты 26 крупных РКИ (n=146838), ИАПФ, но не БРА снижают риск развития крупных сердечно-сосудистых событий на 9% независимо от выраженности антигипертензивного эффекта. Кроме того, преимуществами ИАПФ являются такие свойства, как повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП; т. н. хороший холестерин), снижение концентрации триглицеридов, нормализация липидного соотношения крови, замедление формирования атеросклеротических бляшек, поддержка функции эндотелия, угнетение окисления липидов, противовоспалительное влияние (Gude D., 2014).

В свою очередь, БКК обладают более выраженным действием в предупреждении инсультов, чем можно было бы ожидать на фоне полученного снижения АД (Thomopoulos C. et al., 2015; Ettehad D. et al., 2016). БКК более эффективно, чем БАБ, замедляют прогрессирование атеросклероза каротидных сосудов, уменьшают гипертрофию левого желудочка и снижают уровень протеинурии (Mancia G. et al., 2013). Следует отметить, что БКК являются гетерогенным классом медикаментов: в большинстве РКИ изучаются антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, в первую очередь амлодипин.

## Выбор стартовой терапии

В рекомендациях Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии 2013 года и 2018 года существует ряд отличий, основные из которых представлены в таблице 1.

Поскольку АД регулируется многими механизмами, для достижения нормотензии большинству пациентов с АГ необходимо применение комбинаций АГП с различными механизмами действия. В проведенных на данный момент исследованиях почти все участники нуждались в комбинированном лечении для контроля АД (Mensah G.A., Bakris G., 2010).

Согласно результатам масштабных исследований, АГП основных классов могут комбинироваться между собой, кроме варианта двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), то есть совместного использования ИАПФ и БРА. Преимущество следует отдавать сочетанию ИАПФ либо БРА с БКК и/или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком.

Известно, что даже низкодозовая комбинированная терапия является более действенной, чем монотерапия в максимальной дозе (Wald D.S. et al., 2009). Важно, что комбинированная терапия запускает сразу несколько механизмов противодействия АГ, например блокаду РААС и индукцию вазодилатации, что обеспечивает более мощный антигипертензивный эффект, чем постепенное повышение дозы одного препарата (MacDonald T.M. et al., 2017).

Существуют доказательства, что у лиц, начавших АГТ с комбинации двух препаратов, через 1 год лечения наблюдается лучший контроль АД, чем у больных, начавших лечение с монотерапии (Wald D.S. et al., 2009; Egan V.M. et al., 2012). Причиной этого среди прочего выступает лучшая приверженность к назначенному лечению (Corrao G. et al., 2010). Крупные когортные исследования показывают, что стартовая комбинированная терапия сопровождается меньшей частотой преждевременного прекращения лечения и меньшим риском сердечно-сосудистых событий, чем стартовая монотерапия с дальнейшим ступенчатым подходом (Corrao G. et al., 2010; 2011).

По мнению авторов последней версии европейских рекомендаций по лечению АГ, концепция стартовой АГТ в виде комбинации двух препаратов для большинства пациентов способна значительно повлиять на клиническую практику, существенно улучшив качество и скорость достижения контроля АД. Стартовая монотерапия может быть достаточной у лиц с высоким нормальным АД и очень высоким сердечно-сосудистым риском, больных с АГ 1 степени и низким сердечно-сосудистым риском и у ослабленных пациентов старческого возраста.

Исследования свидетельствуют, что комбинации двух АГП обеспечивают контроль АД примерно у 2/3 пациентов

Таблица 1. Отличия между рекомендациями Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертензии 2013 года и 2018 года

2013	2018
Диагностика	Диагностика
Для скрининга и диагностики АГ рекомендовано определять офисное АД	Диагноз АГ должен основываться на: • повторных измерениях офисного АД либо • измерении АД вне кабинета врача с помощью амбулаторного или домашнего мониторинга АД
<b>Предельный уровень АД для начала лечения</b> Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.): пока не получены необходимые доказательства, не рекомендовано начинать антигипертензивную фармакотерапию при высоком нормальном АД Пациенты в возрасте > 80 лет: при исходном САД $\geq$ 160 мм рт. ст. рекомендуется начинать антигипертензивную фармакотерапию тогда, когда АД остается в этом диапазоне во время многих повторных визитов либо является повышенным соответственно критериям амбулаторного АД, несмотря на изменение образа жизни на протяжении адекватного периода Пациенты пожилого возраста: антигипертензивная фармакотерапия может рассматриваться у этой группы пациентов (по крайней мере у лиц в возрасте до 80 лет), если САД находится в диапазоне 140-159 мм рт. ст. и в случае хорошей переносимости лечения	<b>Предельный уровень АД для начала лечения</b> Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.): фармакотерапию можно рассматривать при очень высоком сердечно-сосудистом риске вследствие наличия сердечно-сосудистого заболевания, в частности ишемической болезни сердца Пациенты низкого или умеренного риска с АГ 1 степени: у пациентов без поражения органов, обусловленного АГ, антигипертензивная фармакотерапия рекомендована в случае сохранения повышенного АД после периода изменения образа жизни Пациенты пожилого возраста: антигипертензивная фармакотерапия и изменение образа жизни рекомендованы пациентам > 65 лет, но не > 80 лет без тяжелых сопутствующих заболеваний, если САД находится в диапазоне АГ 1 степени (140-159 мм рт. ст.) и при условии хорошей переносимости лечения
<b>Целевые уровни АД</b> Рекомендовано достигать целевого САД < 140 мм рт. ст. Пациенты в возрасте 65-80 лет: целевое САД – 140-150 мм рт. ст. Пациенты в возрасте > 80 лет: при исходном САД $\geq$ 160 мм рт. ст. рекомендовано достигать целевого САД 140-160 мм рт. ст. при условии хорошего физического и психического состояния. Целевой уровень ДАД: < 90 мм рт. ст. у всех пациентов, кроме больных сахарным диабетом (< 85 мм рт. ст.)	<b>Целевые уровни АД</b> Для всех пациентов стартовой целью терапии является снижение АД < 140/90 мм рт. ст. Если лечение хорошо переносится, большинству пациентов рекомендовано дальнейшее снижение АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже. У большинства пациентов в возрасте < 65 лет САД рекомендовано снижать до 120-129 мм рт. ст. Пациенты в возрасте 65-80 лет: целевое САД – 130-139 мм рт. ст. Пациенты в возрасте > 80 лет: целевое САД – 130-139 мм рт. ст. при условии хорошей переносимости лечения. Целевой уровень ДАД: < 80 мм рт. ст. у всех пациентов независимо от степени сердечно-сосудистого риска и сопутствующих заболеваний
Начало фармакотерапии	Начало фармакотерапии
Начало антигипертензивной терапии комбинацией двух препаратов может рассматриваться у пациентов со значительно повышенным исходным АД или высоким сердечно-сосудистым риском	Начало лечения двумя препаратами в форме фиксированной комбинации рекомендовано всем пациентам с АГ. Исключение: пациенты пожилого возраста с плохим общим состоянием здоровья и больные низкого риска с АГ 1 степени (в частности, если САД < 150 мм рт. ст.)

(Wald D.S. et al., 2009). В отсутствие эффекта от такого лечения назначаются комбинации трех АГП, которые, однако, не рекомендуются в качестве стартовой терапии.

И предыдущая версия (2013), и обновленная редакция (2018) рекомендаций указывают на преимущество использования фиксированных комбинаций (ФК) над применением двух действующих веществ по отдельности, поскольку меньшее количество таблеток для ежедневного приема сопровождается лучшей приверженностью пациентов к лечению (Corrao G. et al., 2010; Gupta A.K. et al., 2010). Внедрению такого подхода способствует наличие у многих современных ФК широкого ряда дозировок, что устраняет главный недостаток ранних ФК – невозможность изменить дозу одного из компонентов.

В целом ключевые принципы стартовой АГТ довольно просты (табл. 2).

1. Стартовая АГТ у большинства пациентов предусматривает назначение ФК двух АГП с целью повышения скорости, эффективности и предсказуемости контроля АД.

2. Преимущество следует отдавать двухкомпонентной комбинации блокатора РААС с БКК или диуретиком.

3. Монотерапия применяется у пациентов низкого риска с АГ 1 степени, очень высокого риска с высоким нормальным АД, лиц старше 65 лет с неудовлетворительным общим состоянием здоровья.

Условия	Лечение
Старт терапии	Двухкомпонентная фиксированная комбинация (ИАПФ/БРА + БКК или диуретик)
Эскалация терапии	Трехкомпонентная фиксированная комбинация (ИАПФ/БРА + БКК + диуретик)
Резистентная АГ	Трехкомпонентная фиксированная комбинация (ИАПФ/БРА + БКК + диуретик) + спиронолактон

### Сочетание рамиприла и амлодипина в лечении АГ

Одним из оптимальных сочетаний АГП выступает комбинация БКК и ИАПФ. Сочетанное применение ИАПФ и БКК одновременно противодействует чрезмерной активации РААС и повышению общего сосудистого сопротивления. Кроме того, БКК обладают мягким диуретическим эффектом, а ИАПФ предупреждают появление периферических отеков, которые способны индуцировать БКК дигидропиридинового ряда (Simoný G., 2016). Таким образом, данным классам действующих веществ присущи взаимодополняющие свойства.

Известно, что ИАПФ способны улучшать выживаемость больных после острого инфаркта миокарда. Однако является ли это свойство классовым эффектом ИАПФ? L. Pilote и соавт. (2004) проанализировали данные 7512 пациентов в возрасте 65 лет и старше, госпитализированных с инфарктом миокарда и выписанных с назначением ИАПФ. Было установлено, что наибольшая выживаемость отмечалась в группе лиц, принимавших рамиприл. Прием эналаприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла и лизиноприла сопровождался более высокими показателями смертности. БКК также обладают благоприятным влиянием на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (Tani S. et al., 2004), однако не все БКК одинаковы. Согласно данным S.A. Lee и соавт. (2014), именно амлодипин снижал риск развития инфаркта миокарда на 9%, инсульта – на 16%, всех кардиоваскулярных событий – на 10% (по сравнению с режимами АГТ, не содержащими БКК).

На фармацевтическом рынке Украины представлен препарат Хартил АМ (ЗАО «Фармацевтический завод Эгис», Венгрия) – сочетание ИАПФ рамиприла и БКК амлодипина. Доказано, что переход на ФК рамиприла и амлодипина с приема этих же действующих веществ в виде отдельных препаратов позволяет повысить эффективность лечения. Переносимость данной ФК также является отличной: 96,4-98,8% пациентов охарактеризовали ее как очень хорошую или хорошую. Побочные эффекты наблюдались лишь у 0,35% пациентов (Olszanecka-Glinianowicz M. et al., 2014).

Основой доказательной базы ФК рамиприл/амлодипин стало исследование RAMONA (n=6423), в ходе которого было показано, что уже через 4 нед применения данной комбинации в индивидуально подобранной дозе наблюдается достоверное снижение АД (САД – с 158,04 до 138,77 мм рт. ст., ДАД – с 90,46 до 82,12 мм рт. ст.). В дальнейшем АД участников продолжало снижаться, в среднем показатель САД уменьшился на 26,4 мм рт. ст., ДАД – на 11,8 мм рт. ст. Кроме антигипертензивного эффекта, были зафиксированы благоприятные метаболические изменения, а именно уменьшение концентрации мочево́й кислоты, глюкозы натощак, общего ХС, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Внимание исследователей также привлекло увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне приема ФК рамиприла с амлодипином. Важно, что в исследовании RAMONA приняли участие пациенты, которые не смогли достичь целевых значений АД с помощью применявшихся ранее схем лечения (Tomcsanyi J., 2013).

Отдельное субисследование среди участников RAMONA включало лиц с сахарным диабетом 2 типа (n=1276); уже через 4 мес терапии оцениваемой ФК целевого АД

достигли 69,8% таких больных. Среднее АД участников субисследования снизилось с 157,5/91,3±9,6/7,6 до 130,9/79,6±7,4/5,9 мм рт. ст. Кроме того, было отмечено достоверное уменьшение частоты сердечных сокращений с 78,0±8,5/мин до 72,9±6,0/мин. Наряду с этим наблюдалось достоверное снижение уровня общего ХС (с 5,50±1,13 до 5,20±0,95 ммоль/л), ХС ЛПНП (с 3,20±0,93 до 3,00±0,77 ммоль/л), триглицеридов (с 2,20±1,14 до 2,00±1,97 ммоль/л) на фоне возрастания уровня антиатерогенных ЛПВП (с 1,30±0,42 до 1,35±0,30 ммоль/л). ФК рамиприл/амлодипин также оказывала благоприятное влияние на гликемический профиль: уровень глюкозы натощак снизился с 7,20±1,88 до 6,70±1,38 ммоль/л, а гликированного гемоглобина – с 7,90±1,78% до 7,60±1,83%. Все варианты примененных в исследовании дозировок характеризовались отличной переносимостью (Simoný G., 2016). Авторы указывают, что переход с ранее применяемых схем лечения, не обеспечивавших достижения целевого АД, на ФК рамиприл/амлодипин сопровождался улучшением контроля показателей АД уже через 1 мес. Такая скорость воздействия чрезвычайно важна, поскольку ответ на АГТ после первого месяца лечения у пациентов с АГ и сахарным диабетом является предиктором выживаемости и риска сердечно-сосудистых событий в дальнейшем (Kikuya M. et al., 2010). Немаловажно, что потенциал применения ФК рамиприл/амлодипин еще выше, чем было зафиксировано в ходе данного исследования, поскольку максимальную дозу (10/10 мг) получали лишь 37,5% участников.

В наше время особое внимание уделяется приверженности пациентов к лечению АГ, поскольку данное патологическое

состояние предусматривает ежедневный пожизненный прием медикаментов. Анализ базы данных Национального фонда страхования здоровья Венгрии (n=92 546) показал, что через 1 год после назначения приверженность к лечению ФК рамиприл/амлодипин составила 54%, что является достаточно высоким показателем (Simoný G., Ferenci T., 2017). Те же авторы сравнили приверженность к лечению комбинациями рамиприла и лизиноприла с амлодипином. Как уже указывалось, через 1 год рамиприл/амлодипин продолжили принимать 54% пациентов, тогда как лизиноприл/амлодипин – лишь 36% (Simoný G., Ferenci T., 2016).

Таким образом, ФК рамиприла и амлодипина (Хартил АМ, ЗАО «Фармацевтический завод Эгис», Венгрия) соответствует всем современным требованиям к АГП и рекомендациям по лечению АГ, эффективно снижает показатели АД и характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов к лечению, что позволяет им действительно и стабильно контролировать АД на протяжении всей жизни. Наличие различных дозировок (5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг, 10/10 мг) дает возможность максимально индивидуализировать терапию, адаптируя ее к потребностям пациента. Применение ФК Хартил АМ не только обеспечивает снижение АД, но и предотвращает развитие осложнений АГ, в первую очередь со стороны почек и сердечно-сосудистой системы. Дополнительное преимущество препарата Хартил АМ – благоприятное влияние на метаболический профиль.

Подготовила Лариса Стрильчук

**Контроль артеріального тиску та запобігання небезпечних ускладнень\***

**Хартил® РАМІПРИЛ**

**Хартил® АМ РАМІПРИЛ+АМЛОДИПІН**

**Хартил®** 10 мг  
Хартил® 5 мг  
Хартил® АМ 5 мг/10 мг  
Хартил® АМ 10 мг/5 мг  
Хартил® АМ 10 мг/10 мг

**Хартил®. Показання:** артеріальна гіпертензія; профілактика серцево-судинних захворювань; лікування захворювання нирок (діабетична та недіабетична 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 умов 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 рамиприлу та 10 мг амлодипіну. **Побічні реакції.** Рамиприл. 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

**EGIS**