

Информационное письмо Российского медицинского общества по артериальной гипертензии

Экспертный совет «Перспективы применения нового препарата Престанс»

Information Letter by the Russian Medical Society of Arterial Hypertension (RMSAH)

Expert Committee “Therapeutic potential of the new medication Prestance”

Открывая заседание совета экспертов, президент Российского медицинского общества по артериальной (РМОАГ), проф. И.Е. Чазова отметила, что артериальная гипертензия (АГ) относится к чрезвычайно важным проблемам здравоохранения большинства стран мира. Как и во многих других государствах, > 40 % взрослого населения Российской Федерации (РФ) страдают АГ, однако лечение и особенно адекватный контроль артериального давления (АД) остаются явно недостаточными.

Как повысить эффективность лечения или управление АГ? Какие препараты лучше контролируют АД? Какая позиция в современных условиях отводится комбинированной терапии в лечении АГ? Каковы перспективы применения нового фиксированного комбинированного препарата ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприла аргинина и антагониста кальция амлодипина бесилата, зарегистрированного в РФ под названием Престанс?

Эти и другие вопросы обсуждались на очередной встрече экспертов РМОАГ, которая состоялась 26 августа 2010г в Подмоскowie с участием 50 специалистов, большинство из которых являются руководителями региональных отделений общества.

Проф. О.Д. Остроумова выступила с докладом “Фиксированные комбинации — настоящее и будущее в лечении АГ”. Несовершенство ведения больных АГ обычно ассоциируются с недостаточным лечением из-за неправильного выбора препарата или дозы, отсутствия синергизма действия при использовании комбинации препаратов и проблем, связанных с приверженностью лечению. Показано, что комбинации препаратов всегда имеют преимущества в сравнении с монотерапией в снижении АД.

Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП) может решить все эти проблемы, и поэтому их применение рекомендуется авторитетными экспертами в плане оптимизации лечения АГ. В последнее время было показано, что некоторые комбинации препаратов не только имеют преимущества в осу-

ществлении контроля АД, но и улучшают прогноз у лиц с установленной АГ, которая сочетается с другими заболеваниями или нет. Поскольку у врача имеется огромный выбор различных комбинаций АГП (таблица 1), то основная проблема состоит в выборе наилучшей фиксированной комбинации с наибольшими доказательствами для оптимального лечения больных АГ.

С докладом “Престанс: от механизма действия к клиническим показаниям: АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС)” выступил проф. С.В. Недогода. Как улучшить контроль АД и повысить эффективность лечения больных АГ? Предпочтение до последнего времени, и вполне заслужено, отдавалось комбинации ИАПФ с диуретиками (Д). Вместе с тем, клиническая практика и результаты нескольких клинических исследований дают веские аргументы в пользу комбинации ИАПФ и антагониста кальция (АК) амлодипина. Эти препараты широко используются врачами в монотерапии на протяжении длительного времени. Они также часто используются в клинической практике в свободной комбинации при лечении больных АГ и ИБС, особенно после завершения двух крупных международных исследований — ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease).

Представитель группы липофильных ИАПФ аргининовая соль периндоприла является не только эффективным АГП по результатам нескольких исследований, но и имеет органопротективные и благоприятные метаболические свойства. К их числу следует отнести уникальный сосудопротективный профиль, кардио-, нефро-, церебропротекцию и максимальное отношение конечного эффекта к наибольшему, что обеспечивает надежный контроль за АД в течение 24 ч после однократного приема препарата.

Благоприятное влияние на прогноз — сердечно-сосудистые эффекты ингибирования АПФ с помощью периндоприла, были установлены в 6 крупномасштабных, международных, клинических исследованиях. PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study),

EUROPA, PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction), ASCOT, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease), PEP-CHF (The Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure), в которые были включены суммарно 50824 больных АГ, ИБС, цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2). В рамках исследования EUROPA изучалось действие периндоприла на эндотелий-зависимую дилатацию периферических артерий и некоторые маркеры воспаления и тромбообразования. Благоприятное действие периндоприла помимо снижения АД было связано с влиянием на состояние сосудистого эндотелия, нарушение функции которого присутствует у больных ИБС.

Амлодипин относится к АК группы дигидропиридинов длительного действия и вызывает выраженную дилатацию коронарных и периферических артерий. Препарат препятствует трансмембранному току ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, причем обладая большей селективностью к гладкомышечным клеткам сосудов, чем сердечным клеткам, он снижает периферическое сосудистое сопротивление без влияния на проводящую систему или сократительную способность миокарда.

В целом ряде клинических исследований было показано, что амлодипин эффективно контролирует АД и относится к числу наиболее изученных АК в различных клинических ситуациях. Наряду с оценкой АД-снижающих эффектов активно изучались сосудопротективные и антиатеросклеротические свойства этого АК. Были проведены два исследования: PREVENT (Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism), CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) с применением методов, визуализирующих сосудистую стенку. В них у больных ИБС оценивалось влияние амлодипина на развитие атеросклероза. С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшения прогноза при АГ (основная цель в лечении этого заболевания) этот препарат продемонстрировал большой протективный потенциал в таких сравнительных исследованиях как ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), ASCOT, ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular events through Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension).

По результатам этих и других контролируемых исследований эксперты Европейского общества АГ/Европейского общества кардиологов внесли в рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных

АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения АК. Доказанные антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют его рекомендовать для контроля АД у больных АГ в сочетании с ИБС.

“Анализ доказательной базы по Престансу” представил проф. Ю.А. Карпов. Недавно в арсенале АГП появилась фиксированная комбинация ИАПФ Престариума А и АК амлодипина (Престанс; доступные дозы 5/5 мг, 5/10 мг, 10/5 мг и 10/10 мг). Комбинация ИАПФ и АК — это прежде всего выраженный антигипертензивный эффект, что крайне полезно в ситуации недостаточного контроля АД. Уже сейчас есть результаты двух крупных исследований в реальной клинической практике, в которых получен опыт применения Престанса. Первое крупное исследование STRONG (SafeTy & efficacy analysis of coveRsyd amlodipine in uncOntrolled and Newly diaGnosed hypertension), в котором изучалось антигипертензивное действие фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у больных неконтролируемой АГ, выявило значительное снижение АД. В другом исследовании также были показаны благоприятные эффекты Престанса в разных дозах в различных клинических ситуациях. Представляет интерес отдельный анализ эффективности Престанса у больных с неэффективной ранее комбинированной терапией (субанализ исследования STRONG). Основные данные этих исследований представлены в таблице 2.

Усиление АД-снижающего действия при использовании этой комбинации сопровождается уменьшением частоты возникновения нежелательных реакций, в частности отеков голеней, характерных для дигидропиридиновых АК. Имеются данные о том, что кашель, ассоциированный с приемом ИАПФ, также ослабляется АК, включая амлодипин.

Большое практическое значение для понимания позиции Престанса в лечении больных АГ будут иметь результаты начинающегося осенью 2010г. первого Российского исследования ПРОРЫВ (Престанс в лечении неконтролируемой артериальной гипертонии — реальный шанс в улучшении контроля артериального давления). Цель программы — продемонстрировать эффективность и безопасность фиксированной комбинации Престанс у различных групп больных неконтролируемой АГ в достижении контроля АД. В программу предполагается включить > 4000 больных в разных регионах РФ. Представляет интерес алгоритм выбора дозы Престанса в зависимости от проводившейся ранее терапии (таблица 3), что может иметь практическое значение.

Особенностью программы является наличие 3 субисследований, в которых будут изучены осо-

Таблица 1

Рекомендации РМОАГ/ВНОК по АГ 2010: преимущественные показания к назначению рациональных комбинаций АГП

ИАПФ + ТД	ИАПФ + АК	БРА + ТД	БРА + АК
ХСН	ИБС	ХСН	ИБС
Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ	Диабетическая и недиабетическая нефропатия	ГЛЖ
МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	МАУ	Атеросклероз сонных и коронарных артерий
ГЛЖ	Дислипидемия	ГЛЖ	Дислипидемия
СД	СД	СД	СД
МС	МС	МС	МС
Пожилые	Пожилые	Пожилые	Пожилые
ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ	ИСАГ
		Кашель при приеме ИАПФ	Кашель при приеме ИАПФ
АК + ТД	АК + β-АБ	ТД + β-АБ	
ИСАГ	ИБС	ХСН	
Пожилые	Атеросклероз сонных и коронарных артерий	Перенесенный ИМ	
ИБС	Тахикардия	Тахикардия	
	ИСАГ	Пожилые	
	Пожилые		
	Беременность		

Таблица 2

Престанс: крупномасштабные клинические исследования реальной практики при АГ

Исследования	Кол-во больных, n	Длит-ность, мес.	Исх. АД, мм рт.ст.	Пер./Амл., доза, мг	Достигнутое АД, мм рт.ст.	Контроль АД
STRONG ¹	1250	2	167/101	4/5	125/78	66,1%
SYMBIO ²	2132	3	159/94	5/5	133/81	74,0%
				5/10		
				10/5		
				10/10		
GIRISH et al ³	855	2		4,5		80,5%
	654 монотерапия	-	165/100	-	135/83	82,1%
	201 комбинация	-	167/99	-	133/83	75,6%

Примечание: ¹ Bahl VK, et al. Management of hypertension with the fixed combination of perindipril and amlodipine in daily clinical practice. Results from the STRONG prospective, Observational, Multicenter Study. Cardiovasc Drug 2009; 9(3): 136-42.

² SYMBIO: Results of a longitudinal study of optimized blood pressure-lowering therapy with fixed combination perindipril/amlodipine. ESH 2010.

³ Girish MP, et al. Blood pressure control of fixed dose, perindipril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

бенности влияния и механизм действия Престанса. Будет оцениваться влияние комбинированного препарата на суточный профиль и вариабельность АД у 50 больных с помощью суточного мониторирования АД (СМАД); влияние Престанса на динамику сегмента ST в группе 50 больных АГ и ИБС с зарегистрированными депрессиями сегмента ST > 1 мм при мониторинге ЭКГ с помощью СМ ЭКГ; влияние на уровень центрального (в аорте) АД и скорость пульсовой волны (СПВ) у 50 больных с помощью аппланационной тонометрии с последующим расчетом центрального АД и СПВ.

Докладчик подчеркнул, что использование фиксированных комбинаций упрощает режим лечения и дополнительно решает очень важную

задачу: недавний мета-анализ клинических исследований продемонстрировал увеличение приверженности больных на 25 %, что также способствует улучшению контроля АД.

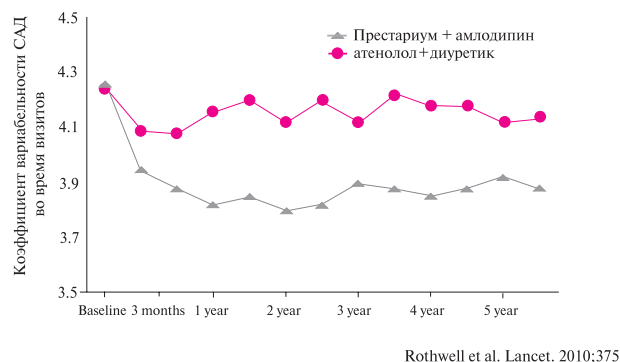
Проф. С.А. Бойцов и проф. Н.Б. Перепеч стали содокладчиками важного сообщения на тему “Возможности Престанса в лечении АГ и ИБС: достижение целевого АД и предупреждение сердечно-сосудистых осложнений”. Основной целью в лечении больных АГ, в т.ч. и в сочетании с ИБС, является максимальное снижение риска развития ССО и увеличения продолжительности жизни. Важный ориентир в достижении этой цели — снижение АД до оптимального уровня <140/90 мм рт.ст. у всех больных, включая пациентов с АГ на фоне ИБС.

Программа ПРОРЫВ: при переводе больного на Престанс в зависимости от тяжести АГ и количества принимаемых препаратов рекомендуется

- Неэффективная монотерапия — назначается Престанс 5/5 мг;
- Неэффективная комбинация 2-х препаратов — назначается Престанс 10/5 мг или 5/10 мг;
- Неэффективная комбинация 3-х препаратов — назначается Престанс 10/10 мг;
- При необходимости присоединяется Арифон ретард (тройная комбинация).

Исследование, результаты которого оказали стимулирующее влияние на процесс создания фиксированной комбинации ИАПФ Престариума А и антагониста кальция амлодипина, — это ASCOT. Проф. С.А.Бойцов остановился на результатах исследования ASCOT и его субисследований. В основном исследовании было показано снижение смертности на фоне комбинации амлодипин/Престариум; в исследовании CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation) более выраженное снижение центрального АД; в исследовании ASCOT-ABPM (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Ambulatory Blood-Pressure Monitoring) — улучшение выживаемости за счет большего снижения АД ночью; в исследовании ASCOT — оценка вариабельности АД — комбинация амлодипина и Престариума больше уменьшала вариабельность АД (рисунки 1, 2).

Престанс представляет прекрасную возможность в лечении больных стабильной ИБС. У больных ИБС требуется двойная стратегия лечения, одна из которых улучшение прогноза, другая — устранение симптомов заболевания. Комбинируя два таких препарата, рутинно применяемых при ИБС, с помощью фиксированной комбинации периндоприл аргинин/амлодипин значительно упрощается лечение этих больных.

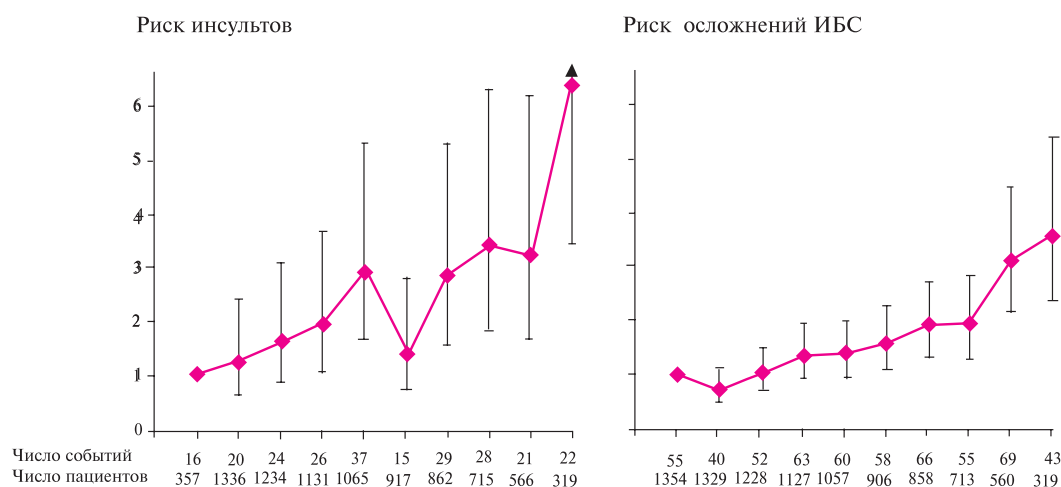


Примечание: САД — систолическое АД.

Рис. 1 Новые данные исследования ASCOT. Престариум + амлодипин в большей степени снижают вариабельность САД.

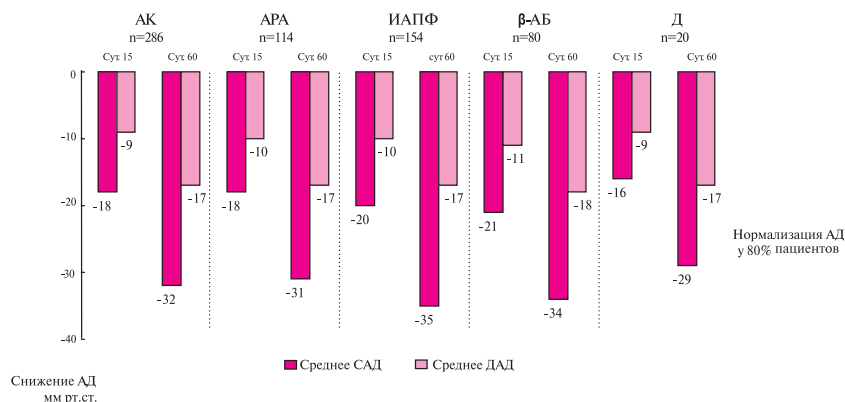
Назначая прием одной таблетки можно решить три терапевтических задачи: осуществлять контроль АД, если необходимо; уменьшить частоту приступов стенокардии и проводить вторичную профилактику сердечно-сосудистых событий.

Проф. Н.Б. Перепеч отметил, что в лечении больных стабильной ИБС с приступами стенокардии, включая лиц с АГ, важное значение имеет достижение еще одной цели, помимо улучшения прогноза. Это решение проблемы обеспечения хорошего качества жизни, которое достигается



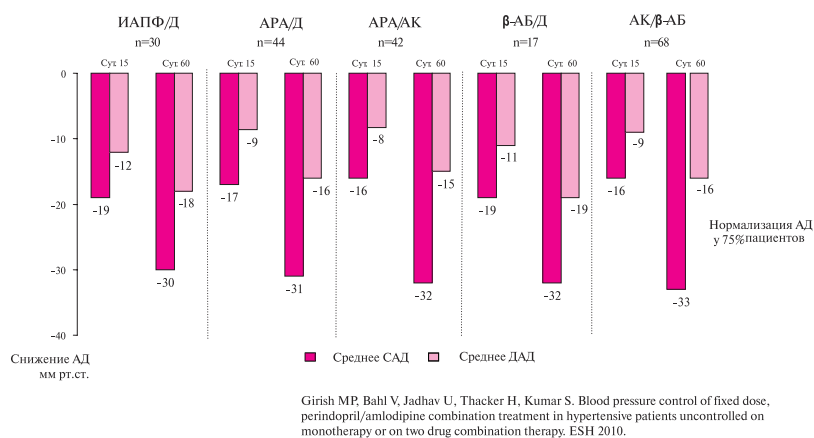
Rothwell et al. Lanc et. 2010;375:895–905.

Рис. 2 Новые данные исследования ASCOT. Повышенная вариабельность САД является сильным предиктором развития инсульта и осложнений ИБС независимо от среднего уровня АД (OR=3,25; p<0,0001).



Girish MP, Bahl V, Jadhav U, Thacker H, Kumar S. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

Рис. 3 STRONG: эффективность Престанса в снижении АД у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей монотерапии.



Girish MP, Bahl V, Jadhav U, Thacker H, Kumar S. Blood pressure control of fixed dose, perindopril/amlodipine combination treatment in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy or on two drug combination therapy. ESH 2010.

Рис. 4 STRONG: эффективность Престанса в снижении АД у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне применения комбинации двух препаратов.

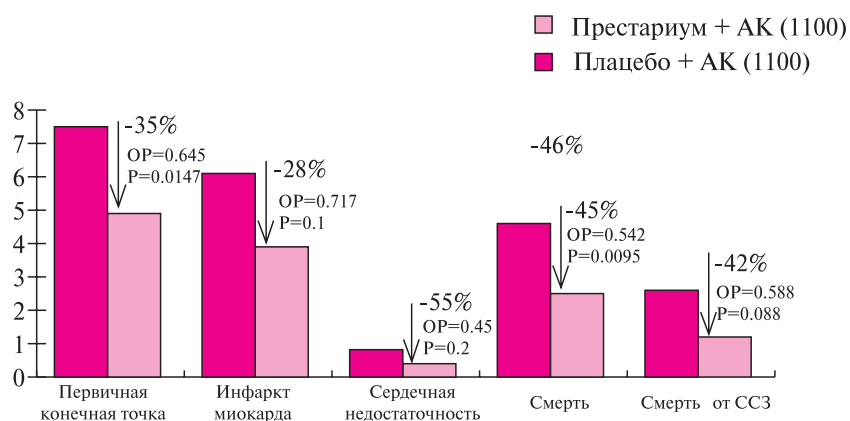


Рис. 5 EUROPA: Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС.

путем назначения антиангинальной терапии и максимальным устранением приступов стенокардии (эпизодов ишемии миокарда). В этой ситуации назначение препарата, обладающего наряду с АД-снижающим действием, дополнительно антиишемическим, увеличивает возможность достижения этих целей (рисунки 3, 4).

Имеются предварительные данные, указывающие на большее снижение риска осложнений в подгруппе больных стабильной ИБС в исследовании EUROPA на фоне ИАПФ, получавших периндоприл в комбинации с АК по сравнению с монотерапией периндоприлом или АК. Эти данные являются дополнительным

подтверждением синергичного действия периндоприла и АК у больных стабильной ИБС (рисунок 5).

В заключение проф. Карпов отметил, что результаты клинических исследований свиде-

тельствуют о перспективе широкого применения Престанса в первую очередь у больных недостаточно контролируемой АГ и высоким сердечно-сосудистым риском или сопутствующими заболеваниями (ИБС и др.).

Эксперты общества: Аксенова А.В., Амбатьелло Л.Г., Ахмеджанов Н.М., Бойцов С.А. (вице-президент), Галявич А.С., Гринишина Ю.В., Демидов А.А., Жияев Е.В., Калинина А.М., Карпов Ю.А. (вице-президент), Козиолова Н.А., Комиссаренко И.А., Леонова М.В., Литвин А.Ю., Максимов Н.И., Морозова Т.Е., Небиеридзе Д.В., Недбайкин А.М., Недогода С.В., Остроумова О.Д. (вице-президент), Ощепкова Е.В., Перепеч Н.Б., Петричко Т.А., Потешкина Н.Г., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Фурменко Г.И., Хадзегова А.Б., Чазова И.Е. (президент), Чернявская Т.К., Чукаева И.И., Шальнова С.А.

Поступила 27/09-2010