



КРКА
в медицине
и фармации

*Роль ингибиторов
АПФ КРКА в лечении
артериальной гипертензии:
25-летний опыт*





За 60 лет своей деятельности компания КРКА из небольшой фармацевтической лаборатории выросла в одну из ведущих компаний-производителей дженериков в мире. Инновационные дженериковые препараты компании КРКА, обладающие дополнительными преимуществами, разработаны на основании собственного ноу-хау. Использование новых технологий производства действующих веществ и лекарственных форм обеспечивает качества препаратов, выгодно отличающие продукцию фирмы КРКА от изделий конкурентов. КРКА разрабатывает новые лекарственные формы (таблетки, диспергируемые в полости рта, таблетки с пролонгированным высвобождением, капсулы, содержащие пеллеты, и т. д.), способствующие упрощению приема и обеспечивающие новые способы применения лекарственных препаратов. В процессе планирования ассортимента препаратов большое внимание уделяется наиболее распространенным в современном мире заболеваниям. Для нужд основных своих потребителей – докторов и пациентов, КРКА предоставляет широкий выбор различных объемов упаковки, дозировок и фиксированных комбинаций препаратов. Терапевтическая эквивалентность препаратов компании КРКА оригинальным препаратам доказана результатами исследований биоэквивалентности *in vivo*.

КРКА проводит международные интервенционные клинические исследования (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), дающие ответы на различные вопросы. В неинтервенционных клинических исследованиях проводится мониторинг пациентов в ежедневной клинической практике. Отбор пациентов, метод лечения, выбор препарата и способ его применения, дизайн исследования и способ проведения мониторинга в этих исследованиях ничем не отличаются от установленного способа лечения. Результаты исследований, проведенных при участии более 250.000 пациентов из 27 стран мира, подтверждают эффективность и безопасность препаратов компании КРКА у широкого круга пациентов. Эти результаты документированы, проанализированы и опубликованы в международных медицинских журналах, и уже в течение десятилетий способствуют укреплению доверия профессиональной общественности и пациентов к препаратам, производимым компанией КРКА.

Широкий опыт, полученный нами на основании собственных клинических исследований, представлен в сборнике научных докладов «КРКА в медицине и фармации». Перед Вами переиздание избранных статей данного сборника. Мы надеемся, что это издание послужит еще одним элементом добавленной ценности продукции компании КРКА.

Бреда Барбич-Жагар
Медицинский директор и
главный редактор сборника «КРКА в медицине и фармации»





Роль ингибиторов АПФ КРКА в лечении артериальной гипертензии: 25-летний опыт

Вероника Хрибар,
Дарья Милованович Ярх

Ключевые слова

Гипертония,
доказательный, ингибиторы
АПФ, эналаприл, рамиприл,
периндоприл

Аннотация

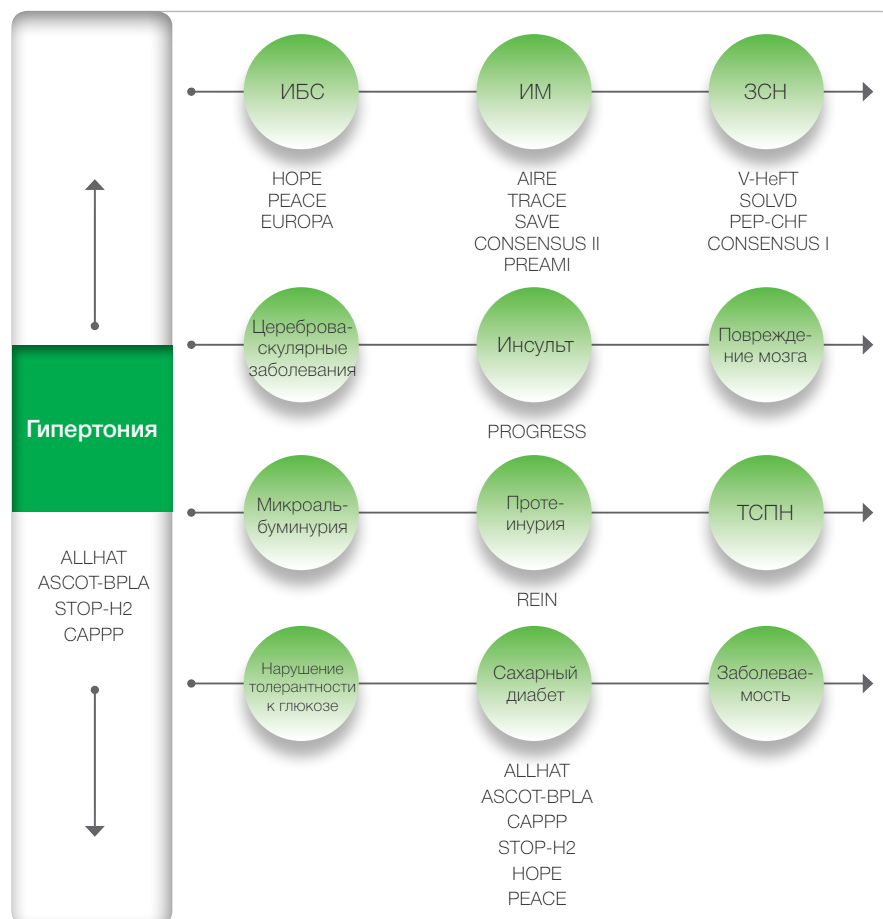
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) были впервые введены в клиническую практику для лечения гипертонической болезни более четверти века назад. На сегодняшний день признано, что они не только обладают более широким спектром действия, чем другие антигипертензивные препараты, но также имеют большую доказательную базу, подтверждающую их безопасность и хорошую переносимость. Клинические исследования эналаприла, рамиприла и периндоприла КРКА, а также их комбинаций, подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость данных препаратов при лечении артериальной гипертензии в реальной клинической практике. В этой статье мы хотим представить результаты исследований лечения артериальной гипертензии ингибиторами АПФ компании КРКА, которые проводились на протяжении 25 лет. Следует отметить, что данные результаты клинических исследований КРКА подтверждают необходимость оптимизации лечения гипертонической болезни.

Введение

Во всем мире ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) стали терапией первого выбора при артериальной гипертензии, инфаркте миокарда (ИМ) и сердечной недостаточности (СН)¹. Ингибиторы АПФ были впервые введены в клиническую практику для лечения артериальной гипертензии более четверти века назад. Благодаря тому, что основная патобиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) стала более ясна, впоследствии были разработаны новые способы применения ингибиторов АПФ. В действительности, благодаря своему воздействию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и другим локальным эффектам ингибиторы АПФ существенно улучшили прогнозы для пациентов в ходе всего течения ССЗ, включая гипертонию, стабильную ишемическую болезнь сердца (ИБС), ИМ и сердечную недостаточность. Кроме того, они используются для снижения риска развития инсульта и сахарного диабета, а также для предотвращения развития или прогрессирования почечной дисфункции. Благодаря надежности клинических данных рекомендации по лечению и профилактике артериальной гипертензии, выпущенные профессиональными обществами, в настоящее время рекомендуют использовать ингибиторы АПФ для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и атеросклероза сосудов, ИМ и сердечной недостаточности. Современные иАПФ отличаются фармакологическим профилем от старых иАПФ, поэтому их применение для лечения артериальной гипертензии, а также



улучшения прогноза, является более безопасными и простым. Хотя другие препараты, ингибирующие РААС, могут обеспечить некоторые перекрестные фармакологические эффекты и существенные клинические преимущества, иАПФ по-прежнему занимают уникальное место благодаря своим признанным свойствам, которые оправдывают их центральную роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний². В настоящее время, благодаря большой доказательной базе, подтверждающей их безопасность и хорошую переносимость, иАПФ считаются самыми важными препаратами в лечении ССЗ³.



AIRE, Исследование эффективности рамиприла для лечения больных с острым инфарктом миокарда; ALLHAT, антигипертензивное и липидснижающее лечение для предупреждения сердечных приступов; ASCOT-BPLA, Англо-скандинавское исследование снижения сердечно-сосудистых заболеваний; CAPPP, Исследование профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений с помощью каптоприла; ЗСН, застойная сердечная недостаточность; CONSENSUS, Совместное Северо-скандинавское исследование влияния эналаприла на выживаемость; EUROPA, Европейское исследование снижения сердечно-сосудистых заболеваний при применении периндоприла у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца; ТСПН, терминальная стадия почечной недостаточности; HOPE, Оценка возможностей предупреждения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; ИМ, инфаркт миокарда; PEACE, Профилактика осложнений с помощью ингибиторов АПФ; PEP-CHF, Периндоприл в лечении пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью; PREAMI, Периндоприл и ремоделирование в лечении пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда; PROGRESS, Исследование периндоприла в профилактике повторного инсульта; REIN, Эффективность рамиприла при лечении нефропатии; SAVE, Исследование выживаемости пациентов с гипертрофией левого желудочка; SOLVD, Исследования дисфункции левого желудочка; STOP-H2, Шведское исследование лечения пожилых пациентов с гипертензией; TRACE, Оценочное исследование трандолаприла при лечении сердечно-сосудистых заболеваний; V-HeFT, Сосудорасширяющие средства – Исследование сердечной недостаточности.

Рисунок 1. Крупномасштабные клинические исследования эффективности ингибиторов АПФ на различных этапах сердечно-сосудистого континуума²

Имея более чем 25-летний опыт производства высококачественных ингибиторов АПФ, КРКА стала одним из ведущих производителей ингибиторов АПФ в Европе^{4,5}. В настоящее время практически один из десяти пациентов в Европе, получающий антигипертензивную терапию, принимает антигипертензивные препараты компании КРКА⁴. КРКА проводит собственные клинические исследования, а также пострегистрационные исследования безопасности и эффективности в целях контроля эффективности и безопасности своих препаратов в рамках основных направлений, чтобы дать врачам возможность получить собственный опыт использования данных лекарственных средств и подтвердить их эффективность и безопасность в клинической практике. До настоящего времени клинические исследования, в которые было включено более 30 000 пациентов, подтвердили эффективность и безопасность ингибиторов АПФ компании КРКА⁶. В этой обзорной статье мы представим ключевые результаты и выводы, полученные в рамках крупномасштабных исследований, которые проводились для трех ингибиторов АПФ КРКА: эналаприла, рамиприла и периндоприла.



Более 25 лет клинического опыта применения Энапа

Первым лекарственным препаратом КРКА, действующим на РААС, был эналаприл (Энап), выпущенный на рынок в 1988 году. Клиническое применение Энапа на протяжении более 25 лет неуклонно свидетельствовало об эффективности и безопасности препарата в виде монотерапии и в фиксированных комбинациях с гидрохлоротиазидом (ГХТ) в повседневной клинической практике, а также в ходе многочисленных клинических исследований с участием более чем 20 000 пациентов из 25 стран⁶.

В 14 проспективных клинических исследованиях приняли участие почти 3000 пациентов с артериальной гипертензией. Наиболее существенное снижение артериального давления отмечалось в течение первой недели терапии. Затем следовало постепенное и постоянное снижение на протяжении остального срока лечения. При отсутствии снижения артериального давления до целевых цифр в результате 2-х недель лечения Энапом 10 мг оно достигалось с помощью комплексной терапии с ГХТ. В целом Энап хорошо переносился пациентами, его показатели безопасности соответствовали результатам других исследований.

Тяжелые нежелательные реакции в результате приема Энапа отмечались у небольшого числа пациентов (кашель у 4-10% и кожная сыпь у менее чем 1% пациентов). Досрочно прекратили исследование от 1,7% до 3,6% пациентов⁷.

Одним из крупнейших исследований фиксированных комбинаций препарата Энап было исследование GARANT с участием 3288 пациентов. В начале лечения применялся препарат Энап-HL 20 (20 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ). Через 3 недели пациенты, не реагирующие на лечение, перешли на Энап-Н (10 мг эналаприла и 25 мг ГХТ). В случае существенного снижения артериального давления терапия была изменена на Энап-HL (10 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ). Через 8 недель лечения систолическое давление (САД) было снижено на $31,6 \pm 0,3$ мм.рт.ст., а диастолическое давление (ДАД) – на $14,7 \pm 0,2$ мм.рт.ст. ($p < 0,0001$) (рисунок 2)⁸.

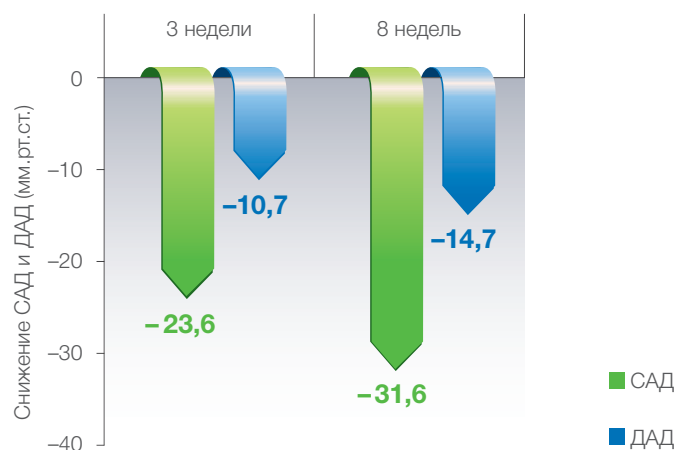


Рисунок 2. Снижение САД и ДАД в результате применения комбинированных препаратов Энап в ходе исследования GARANT⁸

Фиксированные комбинации препарата Энап хорошо переносились пациентами. Кроме того, лечение Энапом-HL 20, Энапом-Н и Энапом-HL было метаболически нейтральным и оказало положительный эффект на уровни глюкозы, холестерина, креатинина и калия⁸.





Еще одним исследованием фиксированных комбинаций препарата Энап с участием 200 пациентов с гипертонией, подверженных высокому риску, являлось исследование ДОГМА. Энап-HL 20 (20 мг эналаприла и 12,5 мг ГХТ) оказался более эффективным и безопасным и привел к меньшему количеству нежелательных метаболических реакций не только среди пациентов с низким риском, но также и среди пациентов с высоким риском (пациенты с метаболическим синдромом и больные диабетом) по сравнению с комбинацией других антигипертензивных средств⁹.

В пользу Энапа говорят убедительные клинические данные, полученные в результате наших собственных исследований. Однако, его действительная ценность заключается в 25-летнем опыте клинического использования и десятилетиях личного опыта врачей и пациентов всего мира.

Обширная доказательная база в пользу Амприлана у разных групп пациентов

Рамиприл КРКА (Амприлан^А) был выпущен десять лет назад в Словении. Сегодня он используется для лечения пациентов более чем в 35 европейских и азиатских странах¹⁰. Амприлан отличается от других генерических форм рамиприла тем, что его клиническая эффективность была подтверждена в ходе 15 клинических исследований, проведенных в восьми странах с участием почти 9000 пациентов⁶.

Как известно, рамиприл обладает надежной доказательной базой, подтверждающей эффективность и хорошую переносимость этого ингибитора АПФ при лечении гипертонической болезни и сопутствующих заболеваний. Такая доказательная база также была собрана для Амприлана. Исследования привели к получению важных результатов и обширной базы данных, которые отсутствуют для других генерических форм рамиприла. Большинство описанных исследований были направлены на подтверждение и дополнение результатов, свидетельствующих об эффективности и безопасности Амприлана в повседневной клинической практике для различных групп пациентов¹¹⁻²⁰.

Пациенты с гипертонией легкой и умеренной степени

Эффективность и безопасность Амприлана для пациентов с гипертонией легкой и умеренной степени в реальных условиях отслеживалась в рамках двух пострегистрационных исследований безопасности и эффективности. В первое исследование было включено 2798 пациентов. Испытуемая популяция состояла из пациентов с недавно выявленной и ранее нелеченой гипертонией, а также пациентов с гипертонией, предыдущее лечение которой было безуспешным. В начале исследования среднее САД составляло $164 \pm 16,1$, среднее ДАД – $96,1 \pm 10,1$ мм.рт.ст. Через три месяца лечения Амприланом САД было снижено в среднем до $137,7 \pm 11$, ДАД – в среднем до $83,3 \pm 7,3$ мм.рт.ст. Снижение САД в среднем составило 16%, ДАД – 13%¹¹.

Целевое артериальное давление или снижение САД как минимум на 10 мм.рт.ст. и ДАД как минимум на 5 мм.рт.ст. было достигнуто у 95% пациентов. Пациенты перенесли лечение Амприланом очень хорошо. Слабовыраженные нежелательные реакции наблюдались у 3,5% пациентов. Большинство нежелательных реакций были кратковременны¹¹. Эффективность и безопасность Амприлана и его фиксированных комбинаций с ГХТ также были подтверждены в исследованиях с участием 943 пациентов, страдающих гипертонией. Трехмесячное лечение Амприланом или его фиксированных комбинациями с ГХТ привело к снижению САД и ДАД на 15% и 13% соответственно. В этом исследовании более 87% пациентов достигли целевого артериального давления без проявления нежелательных реакций. Амприлан хорошо переносился пациентами, его показатели безопасности отвечали результатам рандомизированных контролируемых исследований¹².

^А Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Амприлан, Амприл). Препарат может быть доступен не во всех странах.



Пациенты с гипертонией, перенесшие инфаркт миокарда

Основной целью исследования, включавшего 60 пациентов с гипертонией, перенесших ИМ, являлась оценка влияния раннего введения Амприлана на частоту сердечных и цереброваскулярных осложнений после ИМ. Через 3 месяца лечения Амприланом отмечалось существенное снижение САД и ДАД – на 13% и 9% соответственно, а также существенное облегчение симптомов КБС. Кроме того, уровень С-реактивного белка снизился на 87,6%, общий уровень холестерина снизился на 8,1%, холестерина ЛПНП – на 7,8%, а уровень холестерина ЛПВП повысился – на 8,4%¹³. Благотворное влияние лечения Амприланом было еще более существенным в течение длительного 12-месячного срока (исследование KALYPSO II)¹⁴.

Пациенты с гипертонией и ишемической болезнью сердца

Нефропротективный эффект Амприлана у пациентов с гипертонией с ССЗ оценивался в рамках 90-дневного исследования. Конечная доза, при которой были получены наилучшие результаты, составила 10 мг Амприлана. Через три месяца лечения 86% пациентов достигли целевого уровня артериального давления.

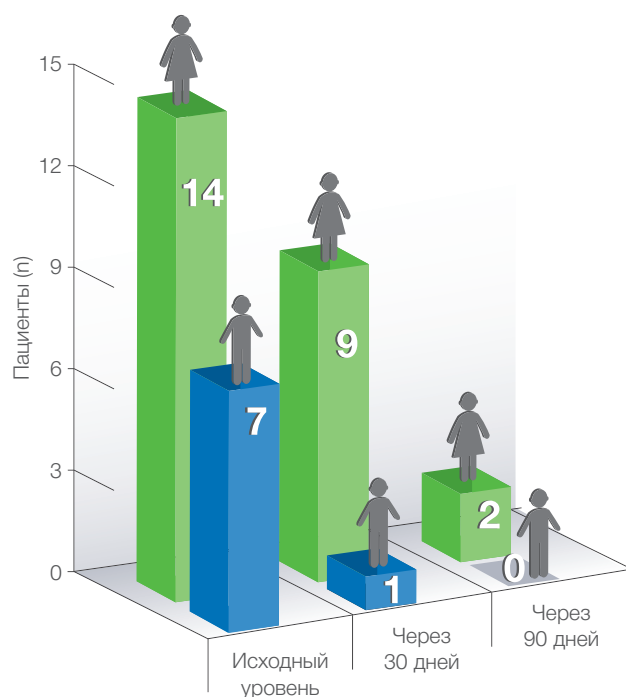


Рисунок 3. Количество пациентов с протеинурией после добавления Амприлана к исходной терапии¹⁵

Добавление Амприлана к исходной терапии помогло улучшить почечную функцию: были снижены уровни протеинурии и микроальбуминурии (рисунок 3). По окончании лечения 74% пациентов чувствовали себя хорошо или очень хорошо. Амприлан проявил себя как безопасное и эффективное антигипертензивное средство у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушенной функцией почек благодаря эффективному устранению симптомов протеинурии¹⁵.

Для того, чтобы продемонстрировать недостаточность устранения симптомов ИБС, было проведено еще одно исследование Амприлана с участием 30 пациентов, страдающих гипертонией и ИБС. Это исследование показало, что добавление Амприлана к стандартной терапии у пациентов с гипертонией и ИБС приводит к дополнительным положительным эффектам, таким как усиление противоишемических эффектов (улучшение переносимости физической нагрузки на 34,7%, сокращение приступов стенокардии на 40,5% и необходимости

в нитратах на 50,9%), улучшение функции эндотелия, снижение желудочковой эктопической активности (у 83% пациентов) и наджелудочковые аритмии¹⁶.

Пациенты с сахарным диабетом или метаболическим синдромом

Гемодинамические и метаболические расстройства вызывают повреждения эндотелия сосудов. Поэтому было изучено влияние Амприлана на улучшение параметров эластичности стенок артерий путем снижения артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальное давление в начале исследования в среднем составляло 148/85 мм.рт.ст. Амприлан способствовал эффективному снижению артериального давления до целевых уровней (САД – до 129,7 мм.рт.ст., ДАД – до 74,9 мм.рт.ст. ($p < 0,0001$)) и оказывал дополнительное положительное влияние на функцию эндотелия (рисунок 4). Помимо высокой эффективности Амприлана, исследование показало хорошую переносимость препарата, о чем свидетельствовала низкая частота нежелательных реакций¹⁷.



Рисунок 4. Повышение эластичности кровяных сосудов (более низкий индекс аугментации означает повышение эластичности сосудов и улучшение функции эндотелия) в ходе лечения Амприланом¹⁷

Результаты исследования комбинации Амприлана и амлодипина (Тенокс^Б), показывают, что данная комбинация обладает значительным антигипертензивным эффектом как у пациентов с гипертензией, так и у пациентов с гипертензией и диабетом (рисунок 5). Кроме того, она способствует улучшению функции эндотелия и почек и снижает активность симпатико-адреналовой системы. Результаты свидетельствуют о снижении толщины комплекса интима-медиа сонной артерии в обеих группах пациентов¹⁸.

Влияние комплексного лечения Амприланом и Теноксом на сосудорасширяющую функцию эндотелия, метаболический профиль и гипертензию также изучалось у женщин с гипертензией и метаболическим синдромом в постклимактерическом периоде. Амприлан в комбинации с Теноксом приводил к эффективному снижению артериального давления (в среднем снижение САД на 25,8%, ДАД – на 20,9%) и был связан с положительным метаболическим (снижение общего холестерина на – 8,2%, холестерина ЛПНП на 8,6%, триглицеридов на – 8,3%) и ангиопротекторным (восстановление сосудорасширяющей функции эндотелия и увеличение продукции метаболитов NO на 29,5%) эффектом у пациентов с метаболическим синдромом¹⁹.

^Б Препарат может быть доступен не во всех странах.

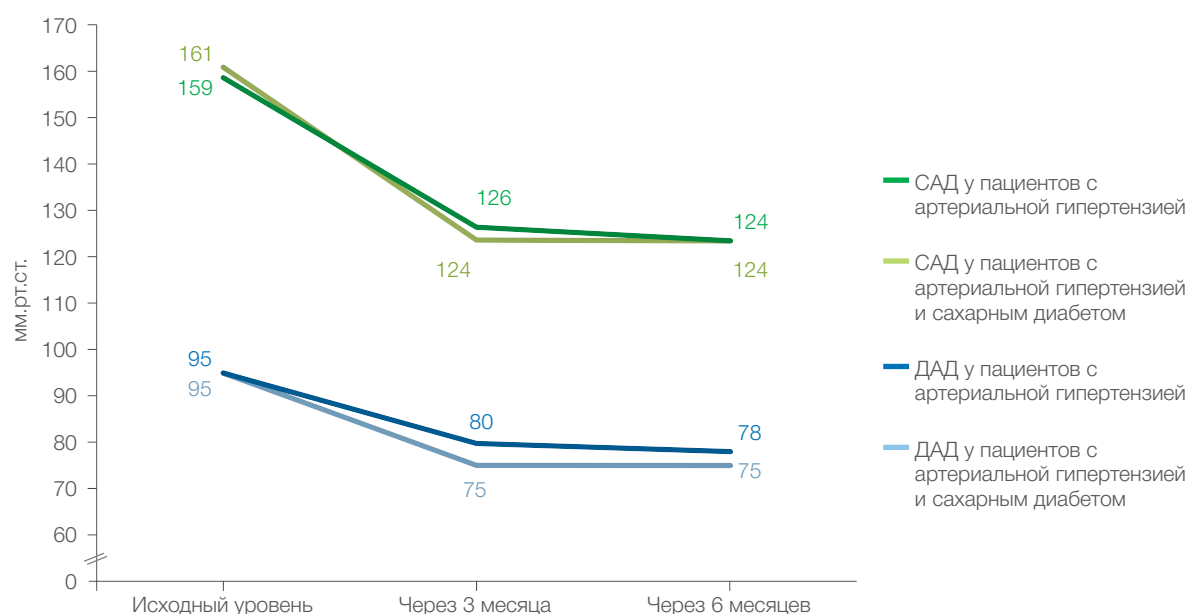


Рисунок 5. Снижение среднего САД и ДАД у разных типов пациентов, принимающих Амприлан в комбинации с Теноксом¹⁸

Пациенты с высоким риском развития ССЗ

В ходе исследования RIMS были проанализировано влияние Амприлана при лечении пациентов с высоким риском (гипертония в сочетании со стабильной стенокардией, метаболическим синдромом и выраженной диастолической дисфункцией миокарда, подтвержденной тканевой доплер-эхокардиографией). Целевые цифры артериального давления были достигнуты у всех пациентов. Кроме того, наблюдалось заметное улучшение диастолической функции, функции предсердий и эндотелия, а также отмечалось снижение гипертрофии миокарда левого желудочка. У пациентов, принимавших Амприлан, также улучшилась функциональная деятельность, общее состояние здоровья и повысилась социальная активность²⁰. В ходе рассмотренных исследований были получены важные результаты и обширная база данных по применению Амприлана у разных групп пациентов с общим состоянием – гипертонией.

Обширный клинический опыт применения периндоприла КРКА и его комбинаций

Периндоприл, открытый в начале 1980-х годов, является одним из наиболее изученных ингибиторов АПФ как в доклинических, так и в клинических условиях. Хотя изначально он был разработан для лечения гипертонии, в процессе ряда исследований заболеваемости и смертности было выявлено, что периндоприл оказывает действие у пациентов с различными сердечно-сосудистыми состояниями, начиная с гипертонии, которая является существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, и заканчивая конечными стадиями ССЗ (рисунок 6)²¹. Благодаря широкому спектру показаний на всех этапах сердечно-сосудистого континуума периндоприл приобрел чрезвычайную популярность во всем мире³.

Периндоприл (Перинева^В), выпущенный компанией КРКА в 2005 году, стал первой генерической формой периндоприла на европейских рынках²². Через два года появился комбинированный препарат периндоприл/индапамид КРКА (Ко-Перинева^Г)²³. В 2011 году КРКА выпустила один из наиболее предпочитаемых комбинированных препаратов при лечении гипертонии – фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин (Дальнева^Д) – снова-таки,

^В Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Перинева, Пренесса). Препарат может быть доступен не во всех странах. ^Г Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Ко-Перинева, Ко-Пренесса). Препарат может быть доступен не во всех странах. ^Д Препарат реализуется на отдельных рынках под различными торговыми марками (Дальнева, Амлесса). Препарат может быть доступен не во всех странах.



первый и в то время единственный генерический комбинированный препарат периндоприла/амлодипина в Европе²⁴. Самым последним из комбинированных препаратов КРКА является тройная комбинация лекарственных средств, в состав которой входит периндоприл, индапамид и амлодипин (Ко-Дальнева^Е). Ко-Дальнева содержит комбинацию трех лекарственных средств, принадлежащих предпочтительным классам антигипертензивных препаратов (ингибитор АПФ, диуретик и блокатор кальциевых каналов) в одной таблетке, предлагая универсальное и упрощенное лечение гипертензии. КРКА является первой фармацевтической компанией в мире, предложившей эту тройную комбинацию врачам и пациентам²⁵⁻²⁷. Повседневная клиническая практика, а также эффективность и безопасность, продемонстрированные в рамках клинических исследований, привели к тому, что периндоприл КРКА и фиксированные комбинации с ним стали наиболее часто назначаемыми генерическими периндоприлами в Европе^{4, 28-32}.



Рисунок 6. Сердечно-сосудистый континуум²¹

Первым исследованием периндоприла КРКА являлось исследование эффективности и безопасности Перинева при лечении артериальной гипертензии в легкой и умеренной степени. Исследование включало 2664 пациентов, средний возраст которых составлял $61,5 \pm 12,7$ лет. Статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось после трех месяцев лечения. В среднем САД снизилось на 26 мм.рт.ст. (15,4%), ДАД – на 12 мм.рт.ст. (12,2%). Статистически значимое снижение также наблюдалось в популяции пожилых пациентов (рисунок 7). Эти результаты являлись доказательством того, что антигипертензивная терапия Перинева также является эффективной для пациентов 75 лет и старше. У 90 % пациентов общая клиническая эффективность Перинева была оценена как отличная, очень хорошая или хорошая. Перинева хорошо переносилась пациентами вне зависимости от возраста, т.к. в ходе исследования были отмечены только слабо выраженные и преходящие реакции²⁸. В ходе второго исследования оценивалась эффективность и безопасность не только Перинева, но и фиксированной комбинации препарата Ко-Перинева, в состав которого входят периндоприл и индапамид КРКА, при лечении артериальной гипертензии в легкой и

^Е Препарат может быть доступен не во всех странах.



умеренной степени. В исследовании принимали участие 4574 пациентов. Средний возраст пациентов составлял $62 \pm 12,3$ лет. Статистически значимое снижение САД и ДАД наблюдалось после четырех месяцев лечения. Среднее снижение САД составило 22,8 мм.рт.ст. (с 157,5 до 134,7 мм.рт.ст.; среднее относительное снижение – 14,7%), среднее снижение ДАД – 10,4 мм.рт.ст. (с 91,8 до 81,4 мм.рт.ст.; среднее относительное снижение – 11,3%)²⁹.

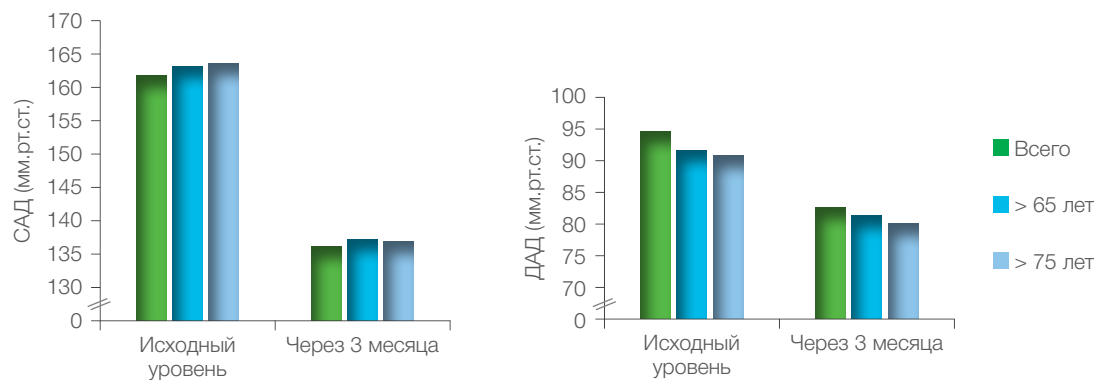


Рисунок 7. Снижение САД и ДАД в различных подгруппах пациентов²⁸

В конце исследования у 78% пациентов артериальное давление составляло $\leq 140/90$ мм.рт.ст., нежелательные реакции не наблюдались. Наиболее часто применяемыми дозами были Перинева 4 мг и Ко-Перинева 4 мг/1,25 мг, т.е. для большинства пациентов дозировка была достаточной до конца исследования (спустя 4 месяца лечения). Лечение Перинева и Ко-Перинева отличалось высоким уровнем соблюдения режима лечения, поскольку 72,5% пациентов полностью соблюдали лечебный протокол и принимали все предписанные дозы. Только 17,5% пациентов забыли принять лекарство один раз и 9,6% – два раза. Это также может быть обусловлено хорошей переносимостью данного лекарственного средства, т.к. у 97% пациентов не отмечалось нежелательных реакций²⁹.

Примечательно, что во время последующего наблюдения приблизительно половина пациентов регулярно самостоятельно следили за артериальным давлением и фиксировали показания. У этих пациентов наблюдалась статистически значимая разница ($p < 0,0001$) снижения артериального давления по сравнению с группой пациентов, среди которых отсутствовал самостоятельный контроль за показателями артериального давления (рисунок 8). На основании этих результатов можно сделать вывод, что самоконтроль артериального давления со стороны пациентов также способствует высоким показателям контроля артериального давления²⁹.

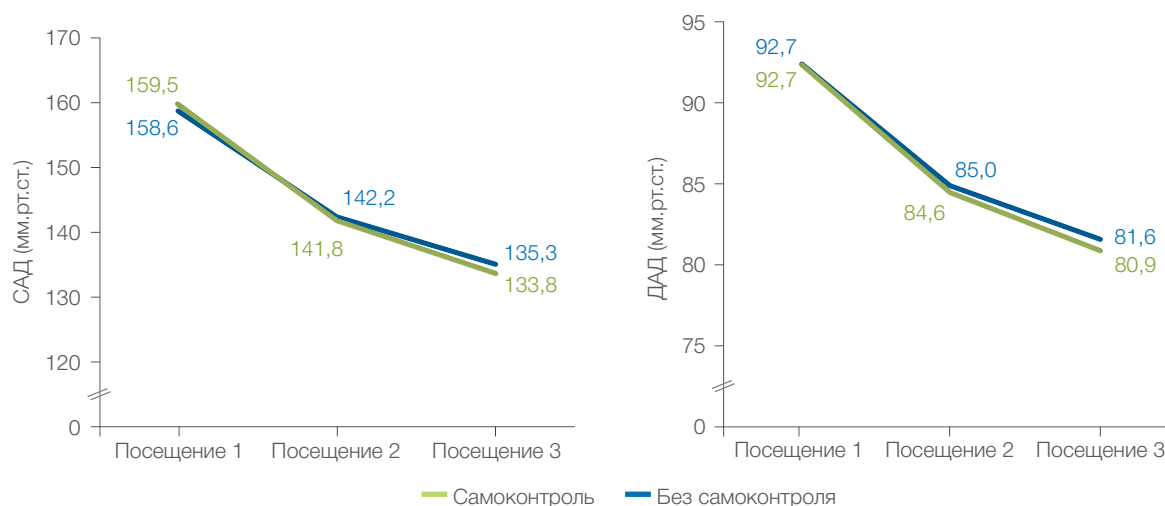


Рисунок 8. Снижение САД и ДАД у пациентов, которые самостоятельно следили за показаниями артериального давления, по сравнению с пациентами, у которых отсутствовал самостоятельный контроль за показателями артериального давления²⁹





Перинева также была включена в одно из крупнейших неинтервенционных клинических исследований сердечно-сосудистых препаратов КРКА. Исследование ATRACTIV являлось моделью широко известного исследования ASCOT, крупнейшего европейского исследования по лечению гипертонии³³. Исследование ATRACTIV, в рамках которого изучалась эффективность комплексного современного подхода к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в рамках первичной медицинской помощи, проводилось в Чешской Республике более чем у 4400 пациентов^{30, 31}.

Усовершенствованная тактика лечения артериальной гипертонии в рамках исследования ATRACTIV сопровождалась существенным снижением среднего показателя САД на 20,0 мм.рт.ст. (с 152,5 до 132,5 мм.рт.ст.; относительное снижение – 13,1%) и снижением среднего показателя ДАД на 10,3 мм.рт.ст. (с 90,5 до 80,2 мм. рт. ст.; относительное снижение – 11,4% (рисунок 9)^{30, 31}. Важность контроля артериального давления для долгосрочного здоровья сердечно-сосудистой системы совершенно очевидна³⁴. В ходе исследования ASCOT-BPLA 5-летнее лечение амлодипином и периндоприлом привело к статистически значимому существенному снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов, общих сердечно-сосудистых заболеваний и событий, сердечной недостаточности, общего числа коронарных заболеваний и общей смертности по сравнению с лечением атенолом и бендрофлуметиазидом. Таким образом, ожидается, что в долгосрочном периоде пациенты, принимавшие периндоприл и амлодипин, получают положительный эффект в снижении сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, связанной со снижением артериального давления, а также от специфического воздействия периндоприла и амлодипина на состояние сердечно-сосудистой системы³⁵.

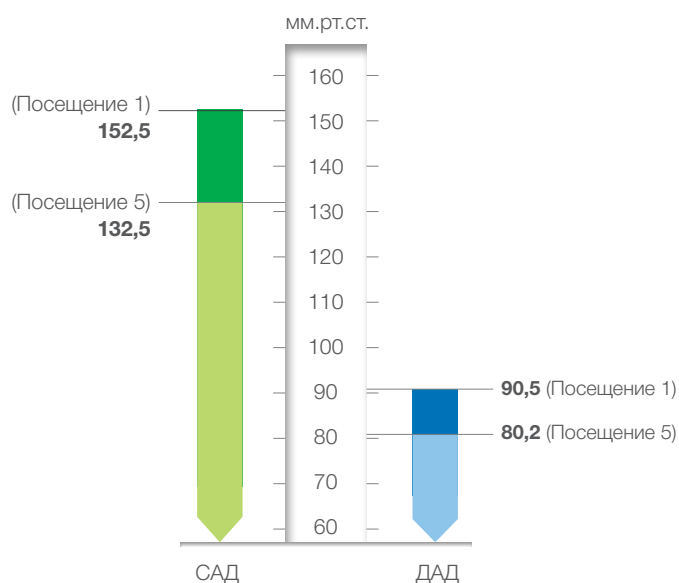


Рисунок 9. САД и ДАД при первом и пятом посещении в рамках исследования ATRACTIV^{30, 31}

Первоначальный клинический опыт также был недавно получен в результате применения фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина Дальнева от КРКА. Целью четырехмесячного неинтервенционного клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности данного препарата в реальной клинической практике. В общей сложности в исследование было включено 2880 пациентов. Средний возраст пациентов составлял $63,9 \pm 11,8$ лет. 12% пациентов ранее не получали антигипертензивную терапию, а 88% пациентов на данный момент уже принимали те или иные антигипертензивные препараты. Наиболее часто назначаемой дозой в начале исследования была Дальнева – 4 мг периндоприла/5 мг амлодипина³².

Почти половина пациентов достигли целевого уровня артериального давления через один месяц лечения. Через четыре месяца целевого уровня артериального давления достигли





70% пациентов, 21% не достигли целевого уровня артериального давления, данные отсутствовали по 9% пациентов. В конце исследования наиболее часто назначаемой дозой все также была Дальнева – 4 мг периндоприла/ 5 мг амлодипина. Эти данные говорят о надлежащем соблюдении режима лечения в ходе исследования, а также об отсутствии большей необходимости в корректировке дозировки для достижения целевого уровня артериального давления. Показатели и САД, и ДАД статистически значимо снизились. САД в среднем снизилось на 27,9 мм.рт.ст. (с 163,9 до 136 мм.рт.ст.; относительное изменение – 17%), ДАД – в среднем на 12,2 мм.рт.ст. (с 93,4 до 81,2 мм.рт.ст.; относительное изменение – 13,1%). Дальнева помогла снизить артериальное давление до целевых уровней у большинства пациентов за 4 месяца (рисунок 10). Профиль безопасности лечения в течение 4 месяцев также был очень хорошим, поскольку 91% пациентов не имели нежелательных реакций³².

Статистически значимое снижение артериального давления также наблюдалось в группе пациентов (1154 пациента), ранее принимавших периндоприл или амлодипин. Более половины этих пациентов достигли целевого артериального давления уже через один месяц после начала лечения Дальневой. Через четыре месяца 71% пациентов достигли целевого уровня артериального давления, 21% не достигли целевого уровня артериального давления, данные отсутствовали для 8% пациентов. Показатели и САД, и ДАД существенно снизились. САД в среднем снизилось на 25,9 мм.рт.ст. (с 161,7 до 135,8 мм.рт.ст.; относительное изменение – 16%), ДАД – в среднем на 11,3 мм.рт.ст. (с 92,1 до 80,8 мм.рт.ст.; относительное изменение – 12,3%)³². У 80 % пациентов общая клиническая эффективность Дальневой была оценена как отличная, очень хорошая или хорошая³². Эти результаты подтверждают основное преимущество данной комбинации, а именно, превосходный антигипертензивный эффект и хороший профиль переносимости также у пациентов, не достигших целевого значения артериального давления с помощью монотерапии.

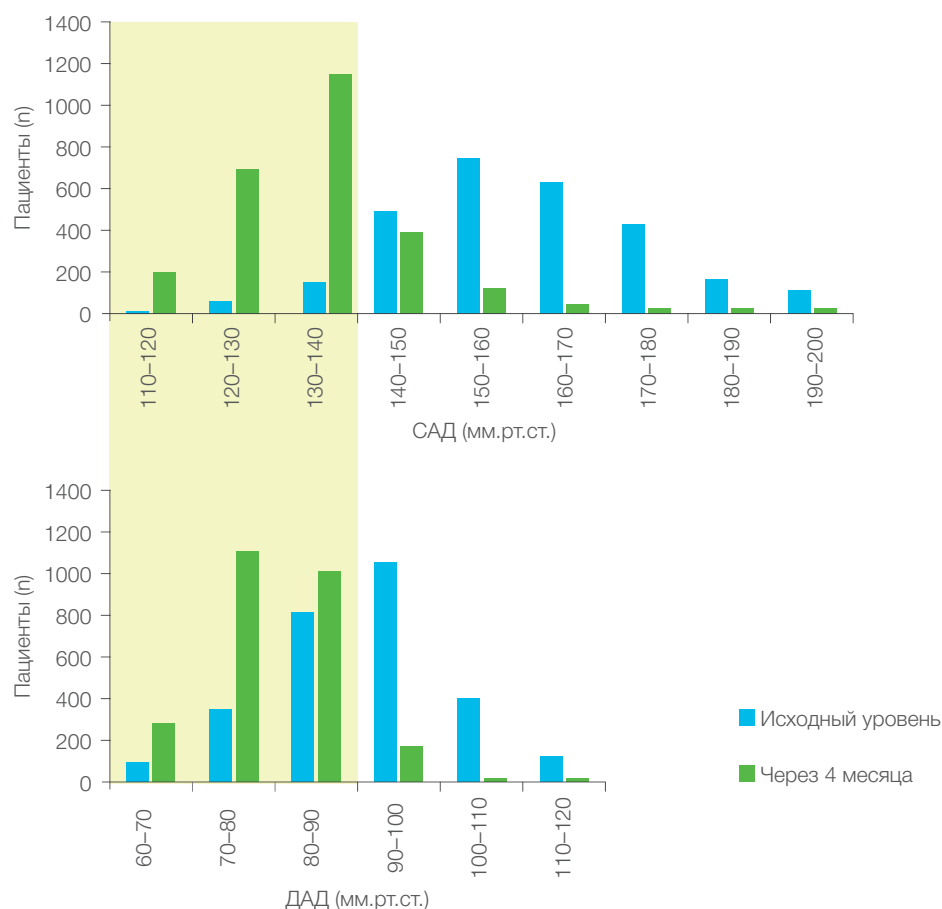


Рисунок 10. Показатели артериального давления в течение 4 месяцев лечения Дальневой³²





Результаты всех этих исследований однозначно свидетельствуют о том, что Перинева, Ко-Перинева и Дальнева являются эффективными и безопасными антигипертензивными препаратами. Поскольку несоответствующее лечение является одной из наиболее важных причин недостаточного контроля артериального давления, высокоэффективный и безопасный периндоприл КРКА и его наличие в различных дозировках и комбинациях могут способствовать лечению артериальной гипертензии и лучшему соблюдению пациентами антигипертензивной терапии.

Заключение

Исследования КРКА, проводимые в отношении Энапа, Амприлана, Периневы, Ко-Периневы и Дальневой подтвердили результаты многих предыдущих исследований в клинической практике. Клинические исследования эналаприла, рамиприла и периндоприла от компании КРКА, а также их комбинаций подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость данных препаратов при лечении артериальной гипертензии в реальной клинической практике. Результаты этих исследований свидетельствуют о важной роли ингибиторов АПФ от КРКА в лечении гипертонической болезни на протяжении более чем 25 лет, а также подтверждают необходимость оптимизации тактики лечения гипертонии.

Литература

- ¹ LeBlanc JM, Dasta JF, Pruchnicki MC et al. Impact of disease states on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 968–80.
- ² Borer JS. Angiotensin-converting enzyme inhibition: A landmark advance in treatment for cardiovascular disease. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: E2–E9.
- ³ Ferrari R. Angiotensin-converting enzyme inhibition in cardiovascular disease: evidence with perindopril. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3: 15–29.
- ⁴ CEGEDIM, ePharma market, IMS, Intellix, Medicube, PharmStandart, PharmaZoom 2013.
- ⁵ Enap (enalapril, 10 mg) Marketing Authorisation No: 231/1, 1988, Enap (enalapril, 20 mg) Marketing Authorisation No: 233/1, 1988, Yugoslavia.
- ⁶ Data on file. КРКА, d. d., Novo mesto, Slovenia. 2013.
- ⁷ Žagar B. Klinične izkušnje z Enapom, Enapom-H in Enapom-HL v zdravljenju arterijske hipertenzije in srčnega popuščanja. *KPKA Med Farm* 2001; 22 (32): 49–61.
- ⁸ Shalnova SA, Deev AD et al. Fixed-dose combinations of enalapril and hydrochlorothiazide: effects on arterial hypertension treatment. GARANT Study, Part II. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2007; 6 (8), 26–31.
- ⁹ Nedogoda SV, Chalyabi TA, Brel UA et al. Fixed-dose combination of enalapril maleate and hydrochlorothiazide: potential in achieving target blood pressure among hypertensive patients. DOGMA study. Cardiovascular therapy and prevention (Кардиоваскулярная терапия и профилактика), 2008; 7 (6): 18–24.
- ¹⁰ National drug register of each of 35 countries.
- ¹¹ Barbič-Žagar B, Vozelj S. Ramipril – an effective drug for the treatment of arterial hypertension, *Kardio List* 2008; 3 (4–5): 39–40.
- ¹² Barbič-Žagar B, Vozelj S, Golob J. Ramipril and ramipril fixed-dose combinations with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertensive patients, *Kardio List*, 2010; 5 (7): 100–3.
- ¹³ Vertkin AL, Skotnikov AS. Investigation of converting enzyme inhibitors in patients, survivors of myocardial infarction. *Kardiologija (Кардиология)*, 2008; 48 (7): 14–7.
- ¹⁴ Vertkin AL, Skotnikov AS. The role of ACEi in the treatment of acute myocardial infarction and during post infarction period. *RMJ, Kardiologija (PMЖ Кардиология)*, 2009; 17 (19): 1–6.
- ¹⁵ Majanska SD, Kukumadžan NV, Majer SV. Comparative evaluation of nephroprotective effect of ramipril in men and women with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Problems in women's health* 2008; 2 (3): 68–73.
- ¹⁶ Malchikova SV, Tarlovskaya YI, Sheshukova SD. Pleiotropic potential of Amprilan in systemic hypertension in combination with ischemic heart disease. *Rossiyskie medicinskie vesti (Российские Медицинские Вести)* 2010; 15 (1): 27–32.
- ¹⁷ Vikulova OK, Yarek-Martynova IR, Trubitsina NP et al. Improvement of the parameters of the elasticity of the arterial wall by correction of arterial pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija (Кардиология)* 2008; 48 (11): 47–52.

- ¹⁸ Tkacheva ON, Barabashkina AV, Novikova IM et al. The study of the effects of the combination of Amprilan and Tenox in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologija* 2009; 5: 40–47.
- ¹⁹ Ishmanova AP, Zakhirova AN, Karamova IM et al. The influence of the therapy with Amprilan (ramipril) and Tenox (amlodipine) on vasodilatory endothelial function, metabolic profile and arterial hypertension and metabolic syndrome in post-menopausal period. *Kardiovaskul-jarnaja terapija i profilaktika* (Кардиоваскулярная терапия и профилактика), 2010; 9 (1): 58–63.
- ²⁰ Drapkina OM, Ashikhmin YI, Ivashkin VT. Complexities of clinical diagnostics and treatment of diastolic chronic heart failure in patients with systemic hypertension. *Rossiyskie Medicinskie Vesti* 2009; Vol 9 (2): 14–28.
- ²¹ Fox K. Contribution of perindopril to cardiology: 20 years of success. *Eur Heart J Suppl.* 2007; 9: E10–E19.
- ²² KPKA, d. d., Novo mesto. Annual report 2006. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.KPKA.biz/media/doc/en/for_investors/2012/AR_2006_full.pdf
- ²³ KPKA, d. d., Novo mesto. Annual report 2007. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.KPKA.biz/media/doc/en/for_investors/2012/LP_2007_EN.pdf
- ²⁴ KPKA, d. d., Novo mesto. Annual report 2011. [internet]. [cited 2014 Apr 24]. Available from: http://www.KPKA.biz/media/doc/en/for_investors/2012/KPKA_2011_Annual_report_link.pdf
- ²⁵ Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J of Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
- ²⁶ Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 2/0.625/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/01-09, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 4/1.25/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/10-18, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 4/1.25/10 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/19-27, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 8/2.5/5 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/28-36, Co-Dalnessa (perindopril/indapamide/amlodipine, 8/2.5/10 mg) Marketing Authorisation No: OGYI-T-22577/37-45, Hungary.
- ²⁷ Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, Slovenia. [internet] 2013. [cited 2014 Apr 24]. Available from: <http://www.KPKA.biz/en/media-centre/press-releases/KPKAs-business-performance-in-2013/6719/>
- ²⁸ Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of perindopril (Prenessa*) in the treatment of mild to moderate arterial hypertension. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2007.
- ²⁹ Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of perindopril (Prenessa*) or perindopril and indapamide (Prenewel*) in the treatment of arterial hypertension. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2010.
- ³⁰ Vrablík M, Freiburger T, Lánská V et al. Projekt Atraktiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. *Vnitř lék* 2008; 54 (12).
- ³¹ The Atraktiv project: improved cardiovascular prevention in the context of primary health care in the Czech Republic. Available from: www.atraktiv.eu (24.4.2014)
- ³² Final report. Postmarketing surveillance study of the efficacy and safety of fixed dose combination perindopril and amlodipine (Amlessa*) in the treatment of arterial hypertension. Data on file. KPKA, d. d., Novo mesto, Slovenia, 2014.
- ³³ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
- ³⁴ Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363 (9426): 2049–51.
- ³⁵ Hatala R, Pella D, Hatalova K et al. Optimization of blood pressure treatment with fixed-dose combination perindopril/amlodipine in patients with arterial hypertension. *Clin Drug Investg* 2012; 32: 603–12.

Авторы

Вероника Хрибар, BScChemTech, MBA
КРКА, д. д., Ново-Место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения

Дарья Милованович Ярх, BScBiol
КРКА, д. д., Ново-Место, Дунайска цеста 65, 1000 Любляна, Словения