Путь к полнодозовой комбинированной терапии АГ

ЦЕЛИ И ВОЗМОЖНОСТИ

3 дозы – 3 степени АГ

Периндоприла аргинин (**2,5 мг**) индапамид (**0,625 мг**)

Периндоприла аргинин (**5 мг**) индапамид (**1,25 мг**)

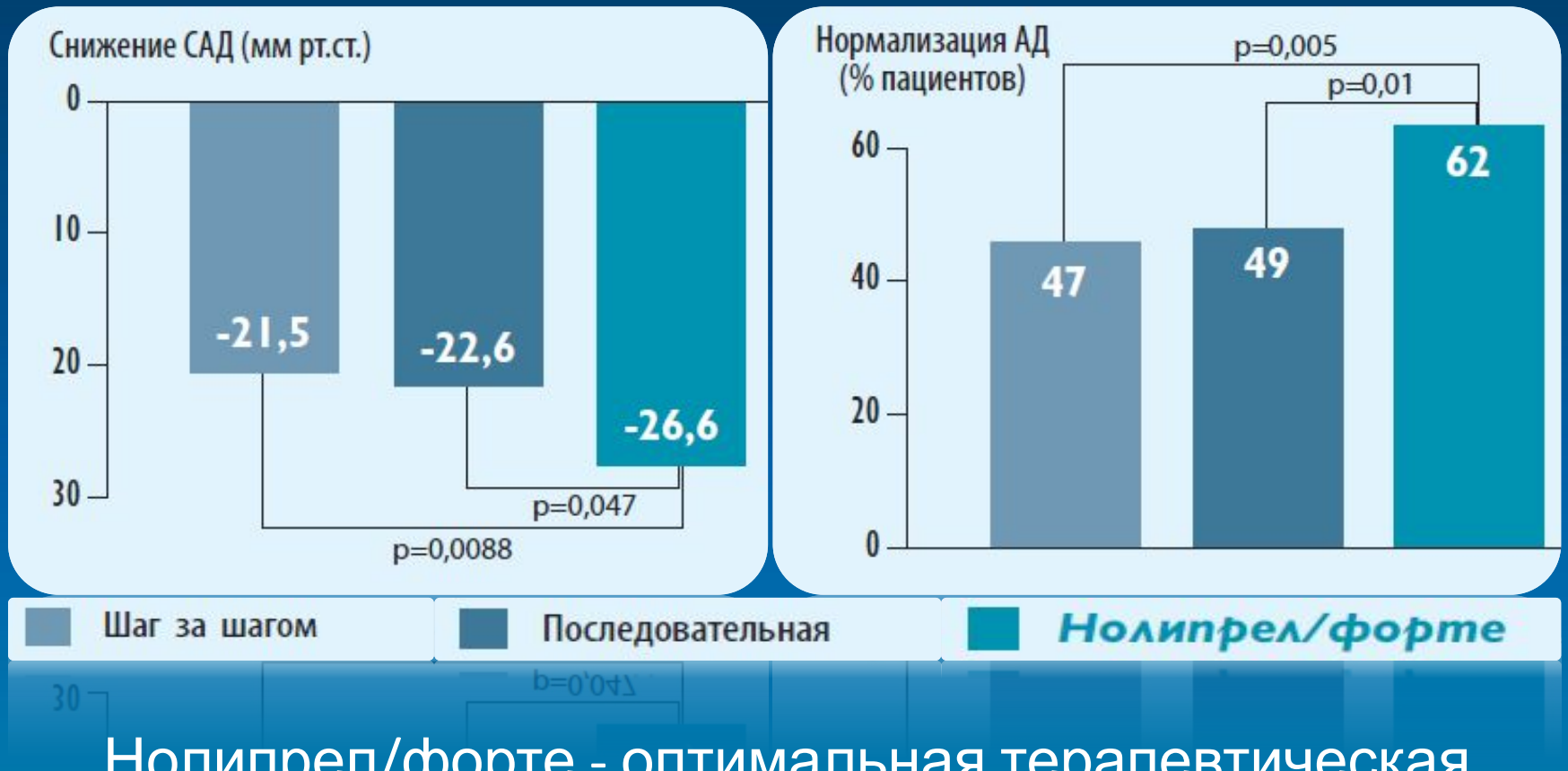
Периндоприла аргинин (**10 мг**) индапамид (**2,5 мг**)

Низкодозовая комбинированная терапия – альтернатива монотерапии

- **Цель:** Сравнить эффективность и переносимость 3 антигипертензивных терапевтических стратегий лечения у

Mourad J-J., J Hypertens 2004;22:2379-2386.

STRATHE – основные результаты

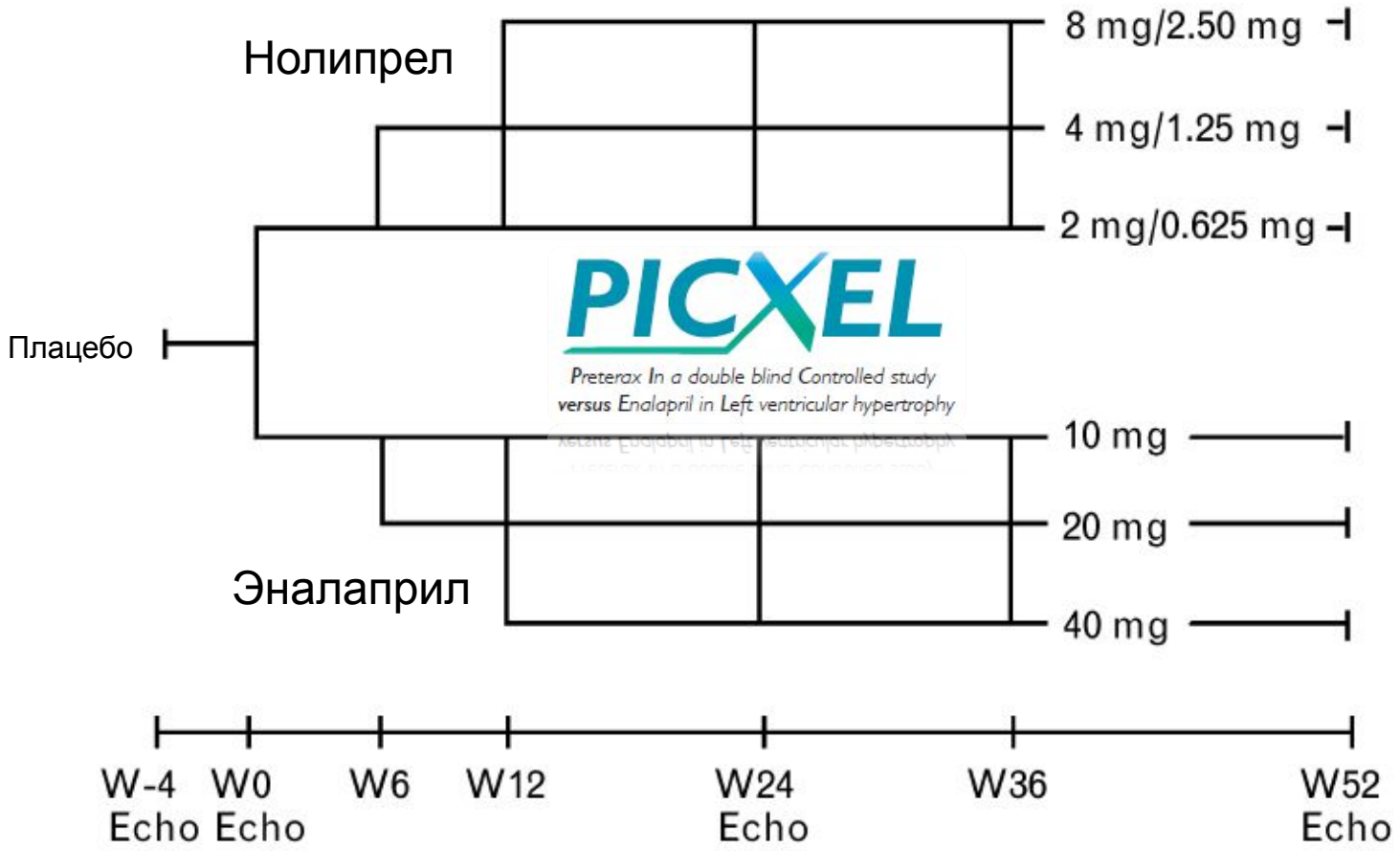


Нолипрел/форте - оптимальная терапевтическая стратегия по эффективности и переносимости лечения, в сравнении с последовательной и пошаговой стратегиями

Mourad J-J., J Hypertens 2004;22:2379-2386.

Дизайн исследования PICXEL

Оценка эффективности лечения у пациентов с АГ и ГЛЖ



Dahlof B., the PICXEL study. J Hypertens. 2005;23:2063-2070.

терапевтических доз – дополнительный резерв эффективности

Более мощное и быстрое снижение АД

+

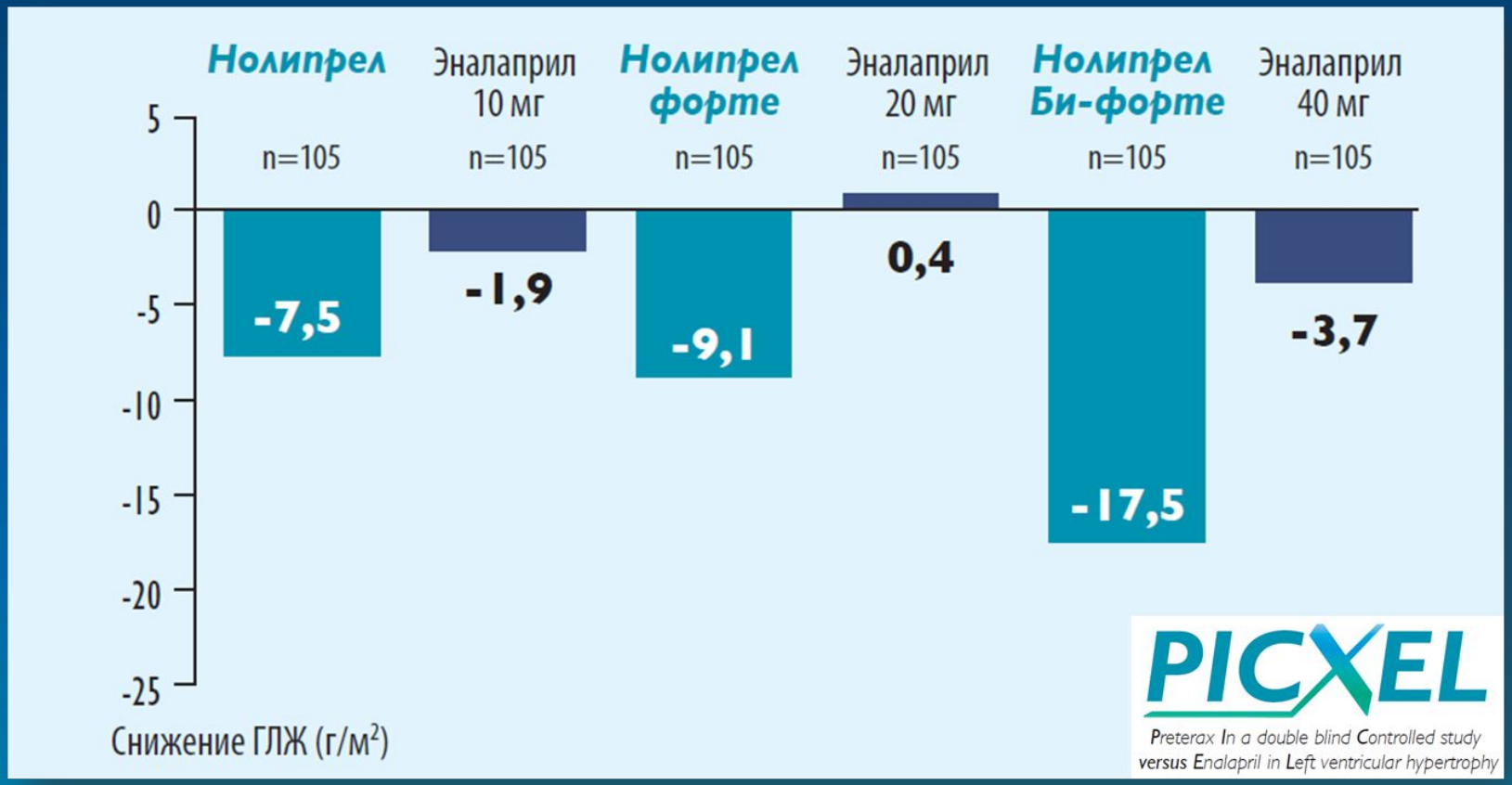
дополнительная нормализация АД у **22%** больных

+

дополнительное снижение САД **-16 мм.рт.ст.**

Dahlof B., the PICXEL study. J Hypertens. 2005;23:2063-2070.

Полнодозовая комбинация – возможность более мощной кардиопротекции



Dahlof B., the PICXEL study. J Hypertens. 2005;23:2063-2070.

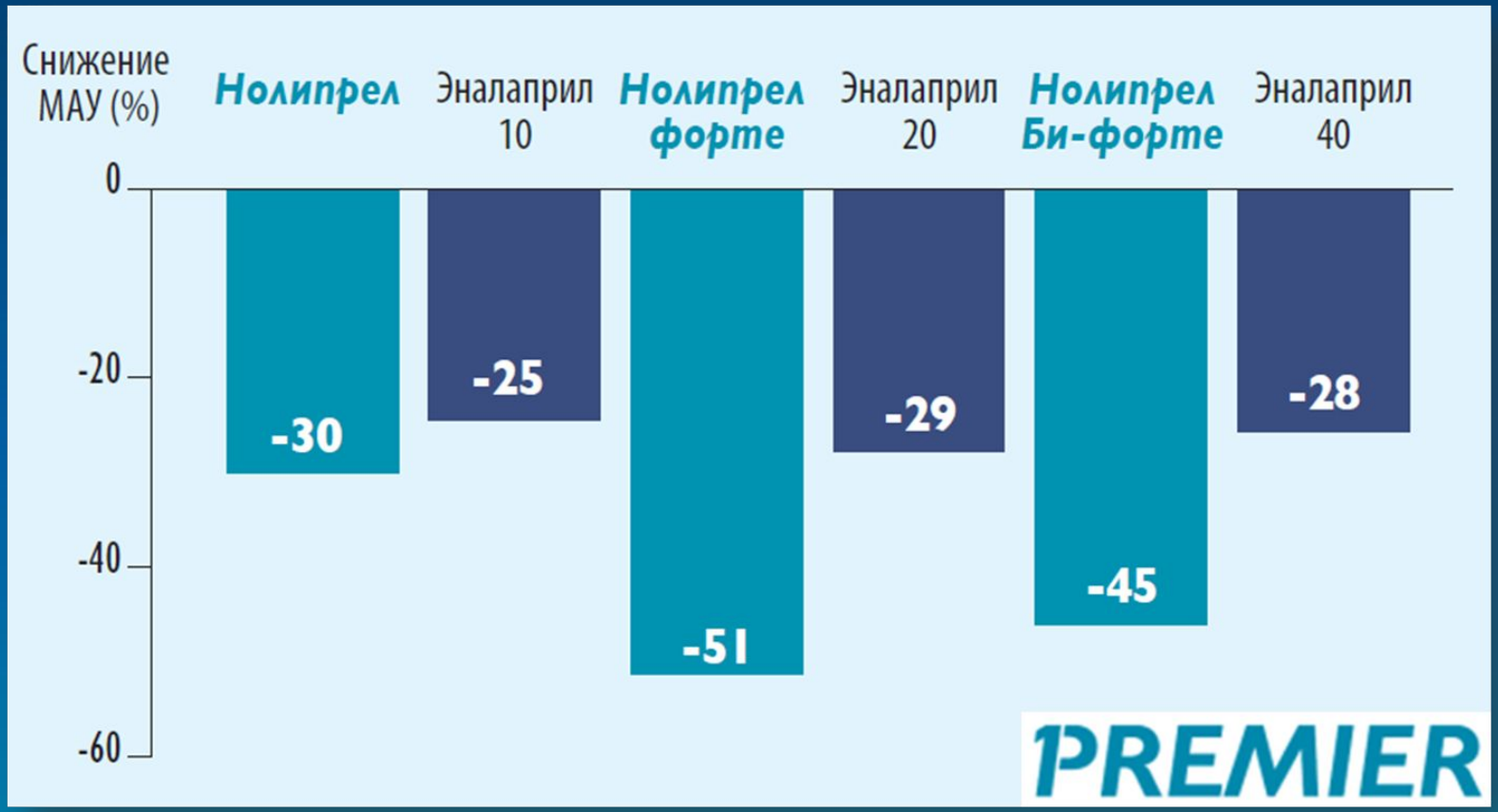
Дизайн исследования PREMIER

Оценка эффективности лечения у пациентов с СД и МАУ

Mogensen C.E., PREMIER. Hypertension. 2003;41:1063-1071.

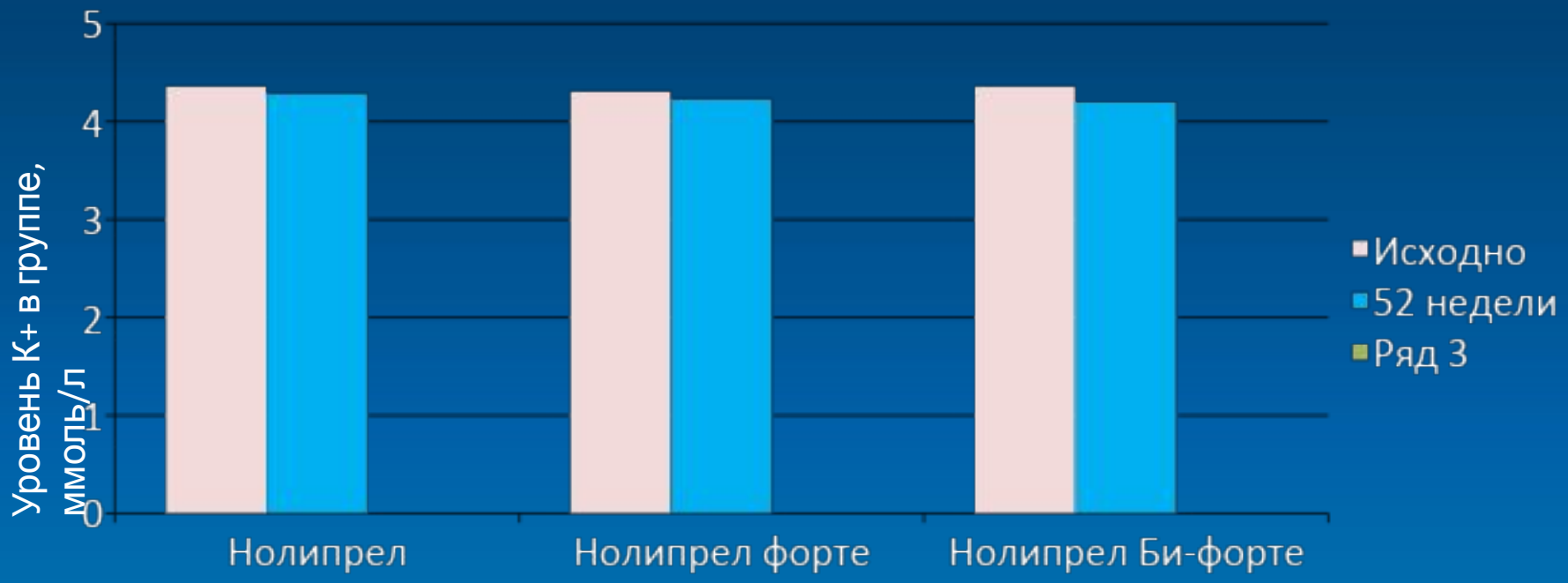
Выраженная нефропротекция – даже у более тяжелых больных с СД и АГ

10



Mogensen C.E., PREMIER. Hypertension. 2003;41:1063-1071.

Полнодозовая комбинация – безопасность в отношении риска гипокалиемии



Частота развития гипокалиемии <3.4 ммоль/л

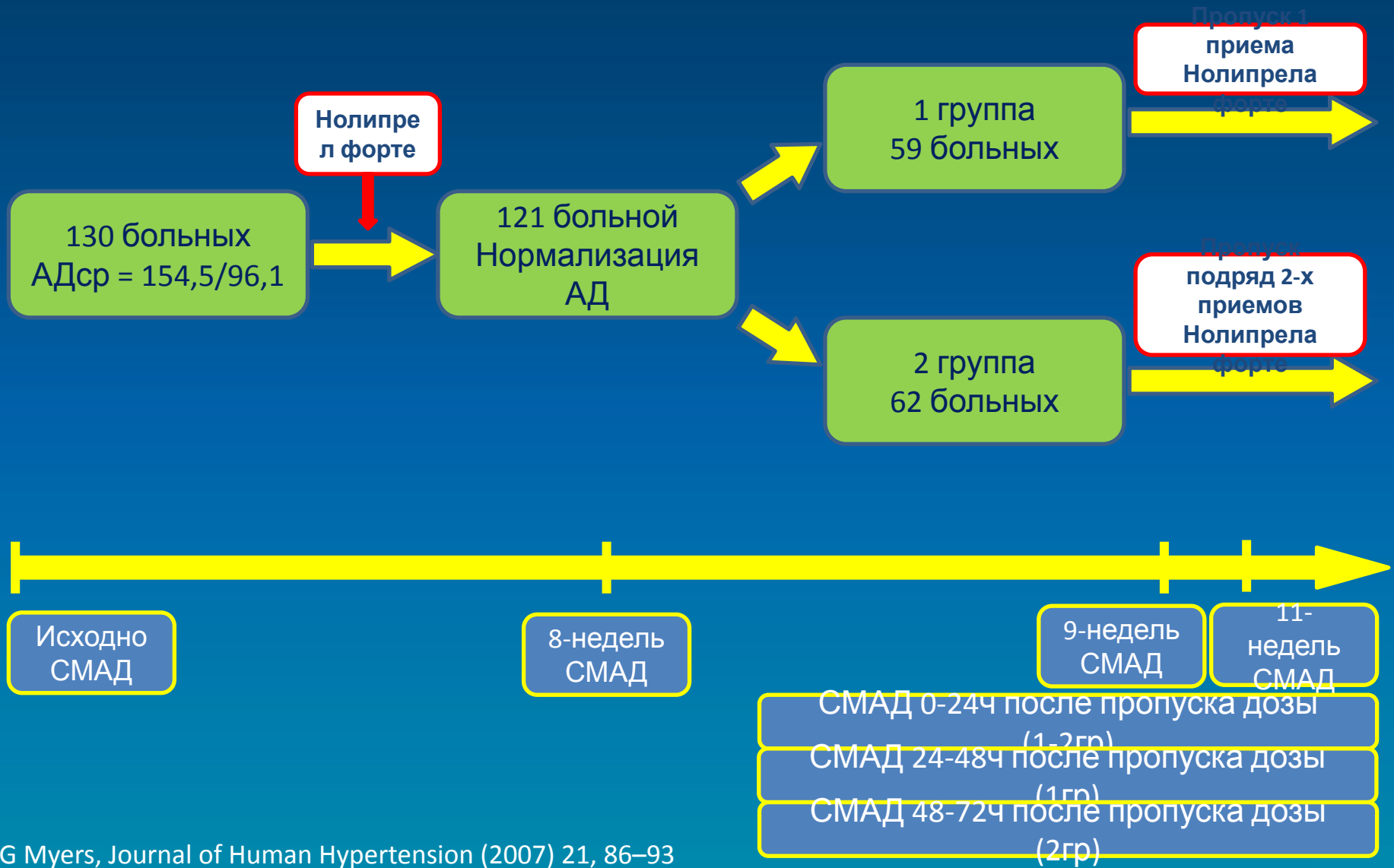
- **Нолипрел А — 0,5%,**
- **Нолипрел А форте — 2,1%,**
- **Нолипрел А Би-форте — 2,8%**

PREMIER

Mogensen C.E., PREMIER. Hypertension. 2003;41:1063-1071.

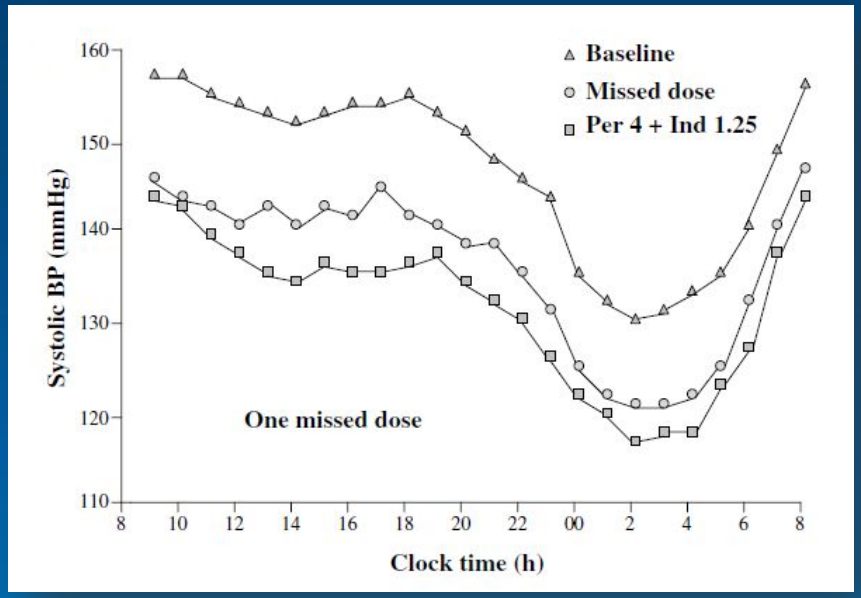
Оценка качества контроля АД
Исследование по пропуску приема дозы

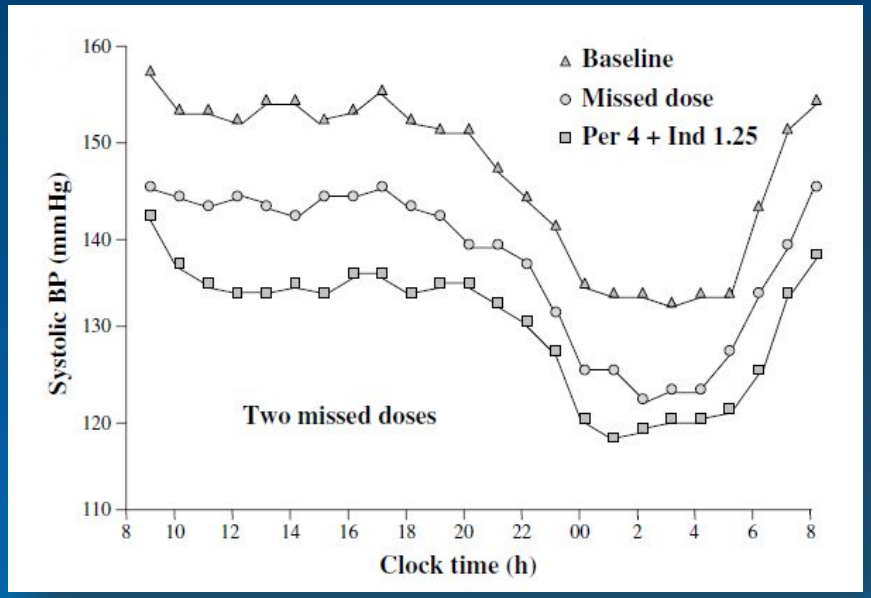
10



MG Myers, Journal of Human Hypertension (2007) 21, 86–93

Доказательства надежности контроля АД 24 часа – исследование по пропуску приема 1-2 доз





Даже после пропуска 1 приема Нолипрела форте остаточное снижение АД составило **75%***

Даже после пропуска подряд 2-х приемов Нолипрела форте остаточное снижение АД составило **61%***

* От исходного уровня АД, по данным СМАД

MG Myers, Journal of Human Hypertension (2007) 21, 86–93

Прогноз и органопротекция

Снижение смертности

Жесткая конечная точка – основа выбора между различными классами

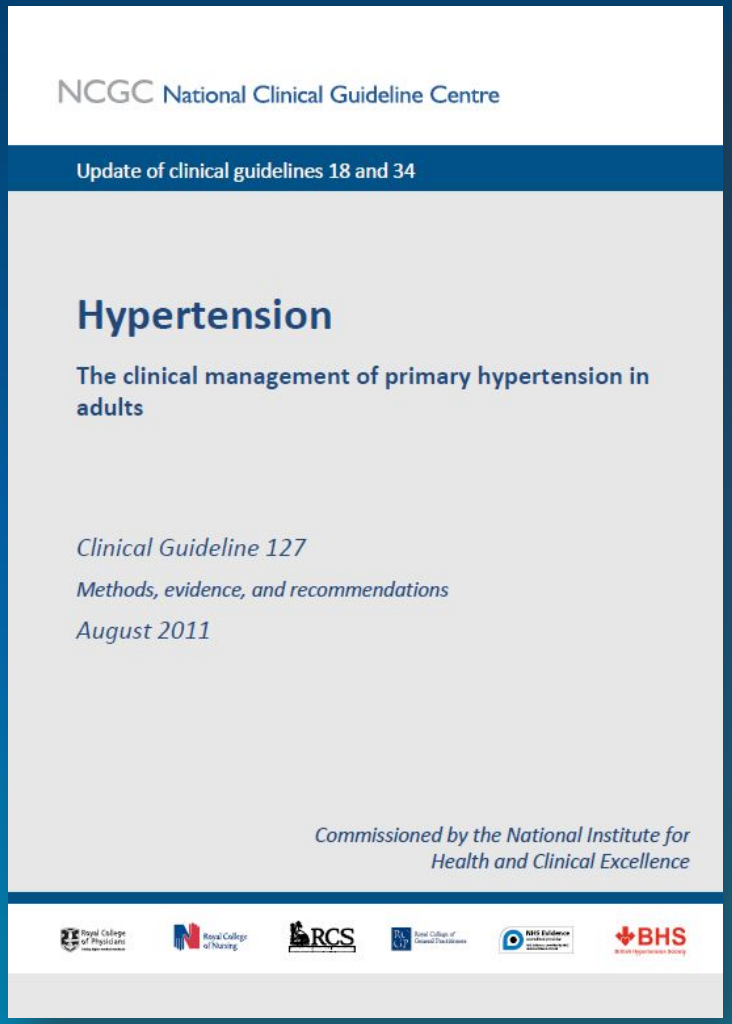
Новые европейские рекомендации по профилактике ССЗ (2012)

- Главная цель лечения АГ: снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности
- Смертность от ССЗ имеет большее значение, чем фатальные и нефатальные осложнения, так как:
  - Смерть – это жесткая и воспроизводимая конечная точка
  - Лечение обеспечивающее снижение смертности, обеспечивает так же и снижение осложнений (ИМ, инсульт и др.)

Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Hear J*. 2012;33:1635-1701.

Индапамид – диуретик выбора Британские рекомендации по АГ 2011

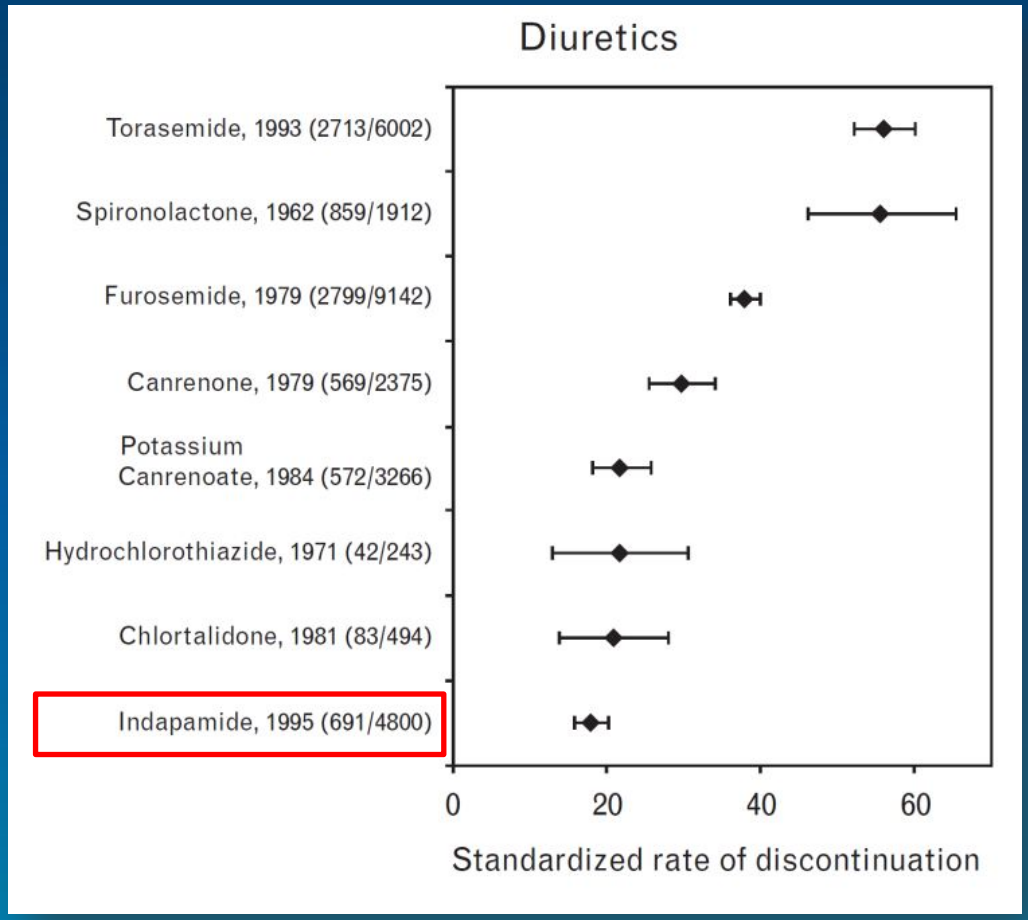
«При необходимости назначения диуретика **должен быть выбран индапамид 1.5 или 2.5** мг (ХТД 12.5-25мг), а не ГХТЗ или БФМЗ»



British Guidelines NICE 2011

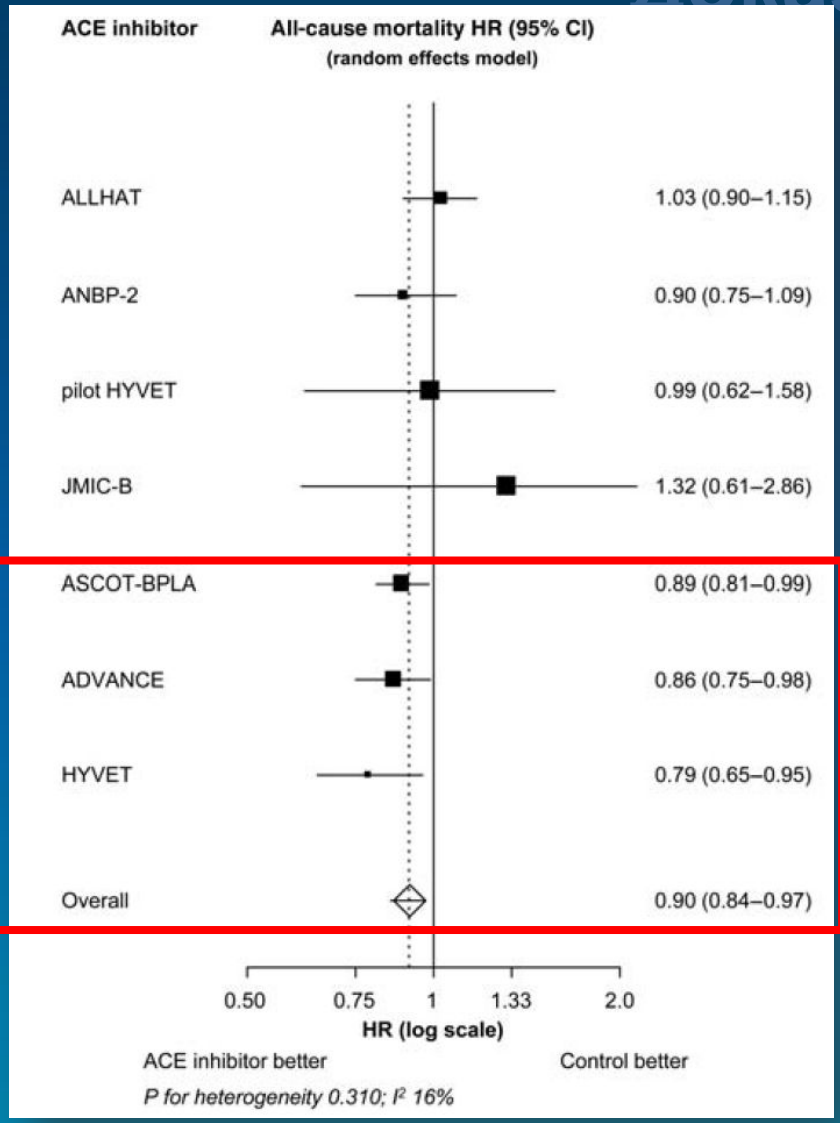
Индапамид – диуретик выбора

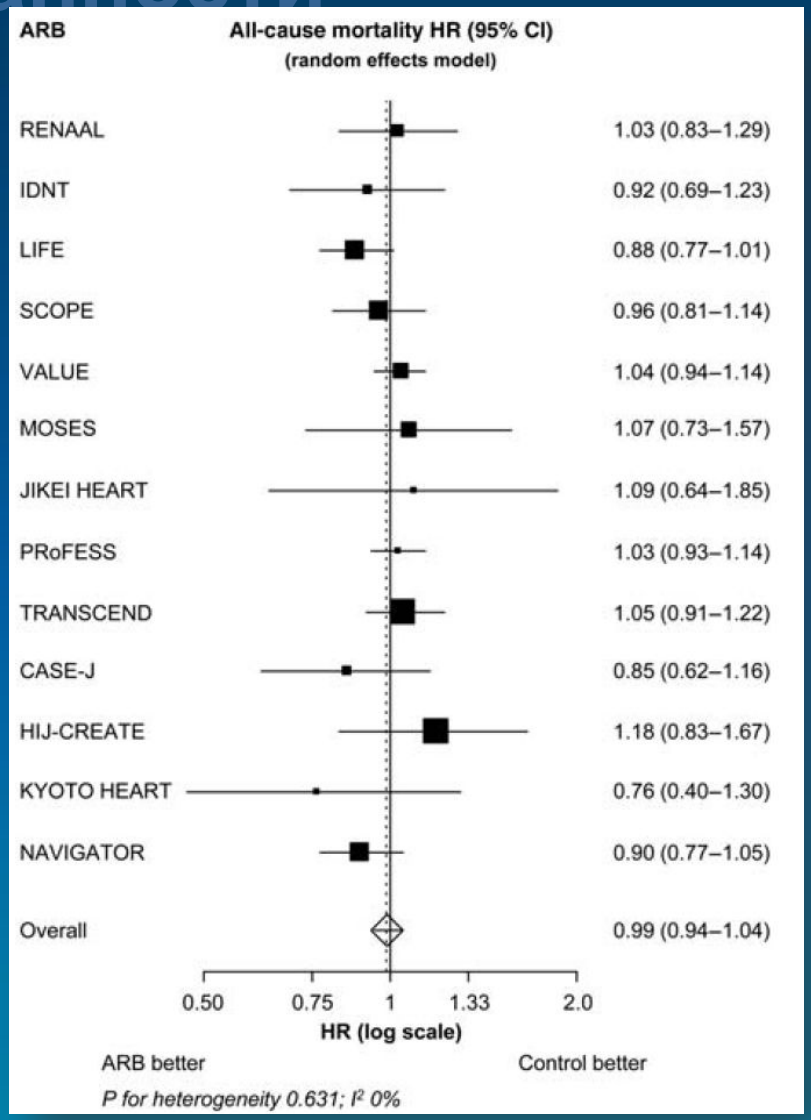
Индапамид – диуретик с лучшей эффективностью и переносимостью



Mancia G, Parodi A, Merlino L, et al. *J Hypertens*. 2011:29:1012–1018.

Терапия основанная на периндоприле – высший уровень доказанности

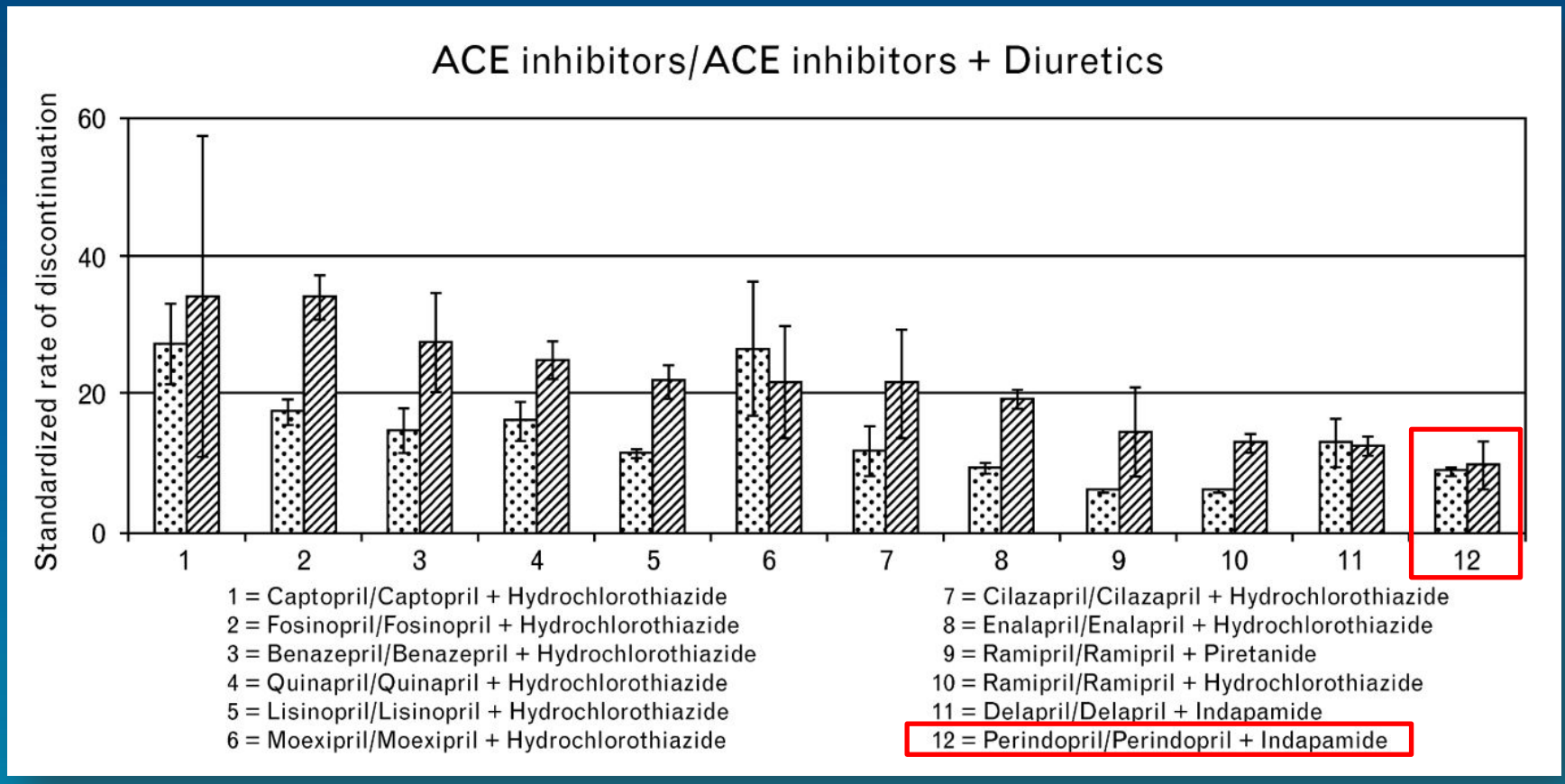




van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. *Eur Heart J.* 2012;33:2088-2097.

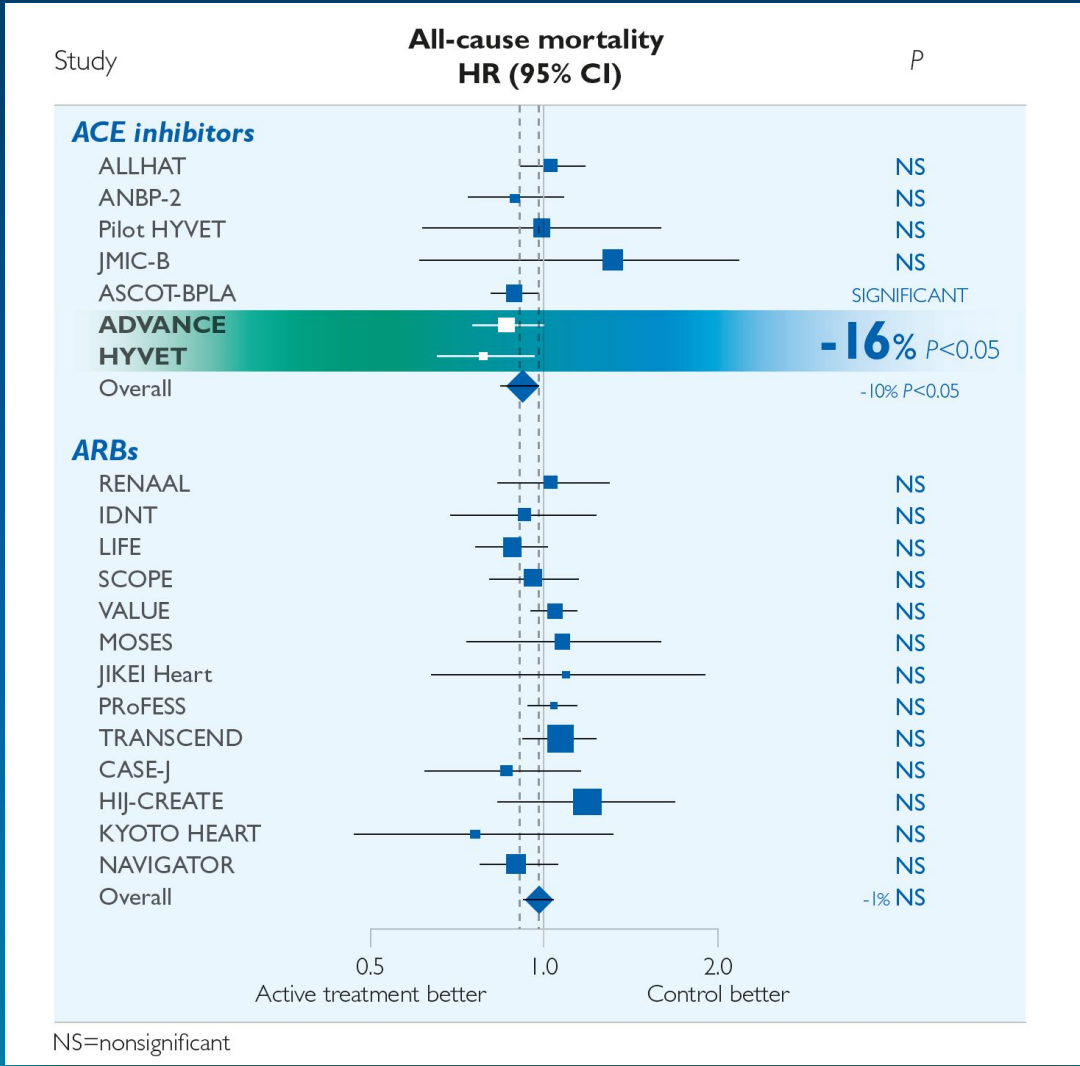
Периндоприл + индапамид, оптимальный выбор для комбинации

Наименьшая частота прекращения лечения



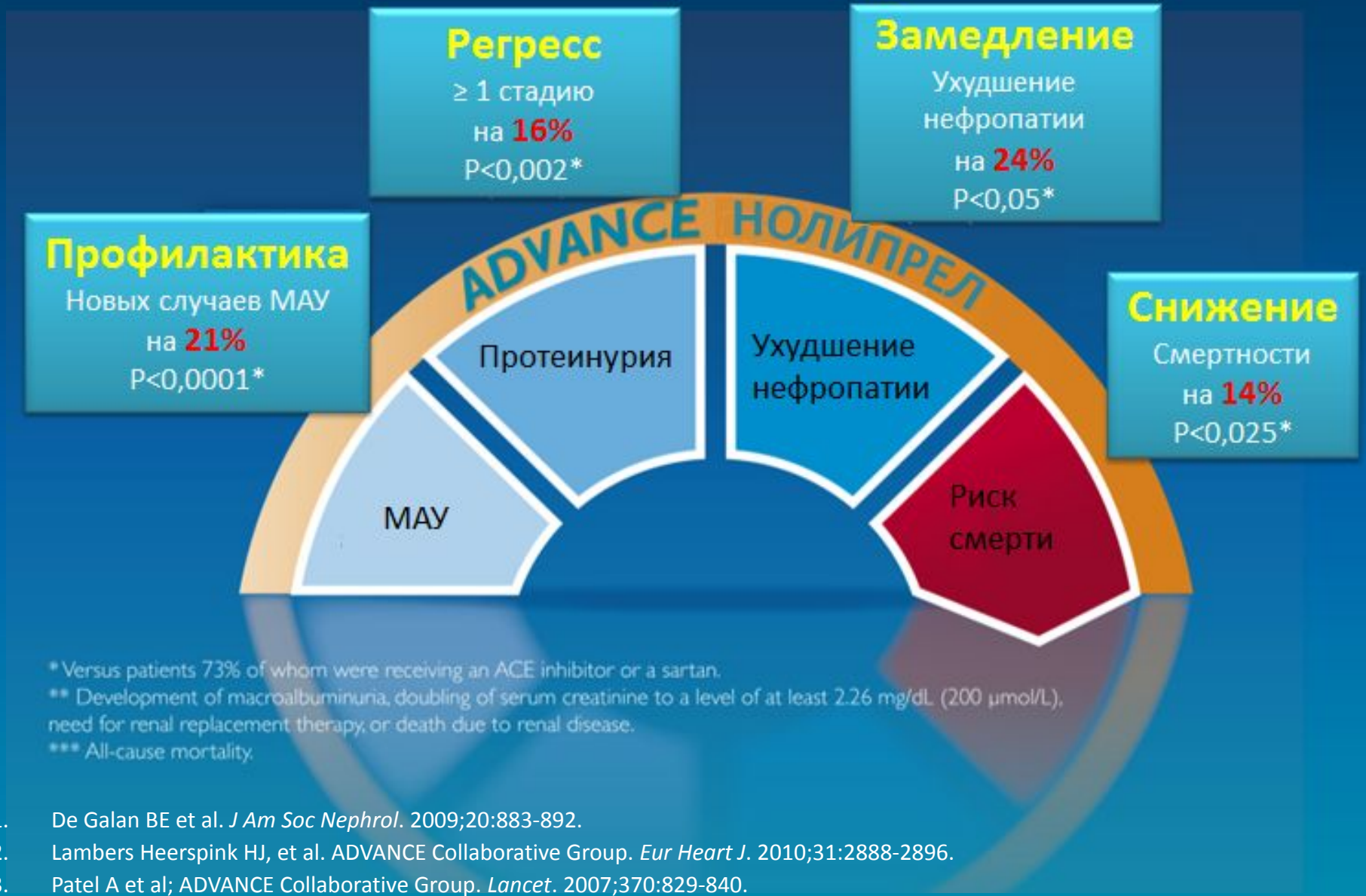
Mancia G, Parodi A, Merlino L, et al. J Hypertens. 2011:29:1012–1018.

Периндоприл + индапамид был 2-х из 3-х исследованиях со снижением смертности у пациентов с АГ



van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. *Eur Heart J.* 2012;33:2088-2097.

Нолипрел доказано обеспечивает комплексную нефропротекцию



1. De Galan BE et al. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:883-892.
2. Lambers Heerspink HJ, et al. ADVANCE Collaborative Group. *Eur Heart J*. 2010;31:2888-2896.
3. Patel A et al; ADVANCE Collaborative Group. *Lancet*. 2007;370:829-840.

Нефропротекция, с одновременным снижением смертности

Исследование	Активное лечение	Снижение почечных событий	Снижение смертности	
			Сердечно-сосудистой	Общей
ADVANCE	Нолипрел	-21% Первичная и вторичная профилактика	-18%	-14%
IDNT	Ирбесартан	Да Вторичная профилактика	Нет	Нет
RENAAL	Лосартан	Да Вторичная профилактика	Н/Д	Нет
ONTARGET	Телмисартан	Нет	Н/Д	Нет
DIRECT	Кандесартан	Да Вторичная профилактика	Н/Д	Нет
ROADMAP	Олмесартан	Да Вторичная профилактика	Нет	Нет
ACCOMPLISH	Беназеприл/ амлодипин	Да Вторичная	Н/Д	Нет

Нет - недостоверно
Н/Д - Нет данных
Adapted from García-Donaire JA, et al. *Blood Press*. 2011;20:322–334.

Снижение риска коронарных событий и непревзойденное снижение смертности

Исследование	Активное лечение	Коронарные случаи	Общая смертность
		NNT	NNT
ADVANCE	**Нолипрел**	**75***	**79***
LIFE	Лосартан/ ГХТЗ	Нет преимуществ	89
ACCOMPLISH	Беназеприл/ амлодипин	103*	137
NAVIGATOR	Валсартан	6787	160
ONTARGET	Телмисартан	Нет преимуществ	379
TRANSCEND	Телмисартан	91	Нет преимуществ
VALUE	Валсартан	Нет преимуществ	Нет преимуществ

*P < 0,05

NNT = число пациентов, необходимых пролечить

Adapted from Mourad J, Kobalava K. *J Hypertens*. 2011;29(Suppl A):e89.

Нолипрел – комплексные преимущества для пациента с АГ

Adapted from Bakris G. *Am J Cardiol*. 2010;105[suppl]:21A-29A.

Нолипрел – остается препаратом выбора для пациентов с СД 2 типа

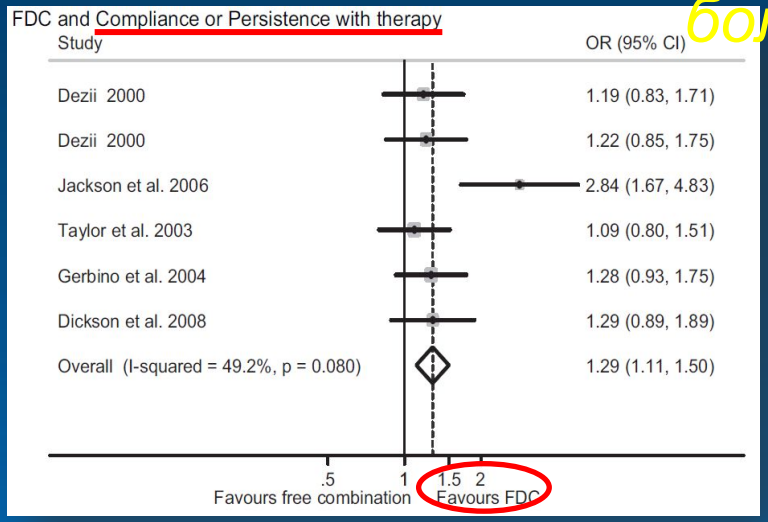
	ALTITUDE[1]	ADVANCE[2]
Группа пациентов	Пациенты с СД2 типа, высокий риск	Пациенты с СД2 типа, высокий риск
Лечение	Алискерен + базовая терапия	Нолипрел/форте + базовая терапия
Вывод	«Более высокая частота сердечно-сосудистых событий (смерть или инсульт), почечных осложнений, гиперкалиемии и гипотензии в группе лечения алискереном»	«Если преимущества полученные в исследовании ADVANCE перенести хотя бы на половину больных с СД2 в мире, удалось бы спасти более миллиона жизней в течение 5 лет»

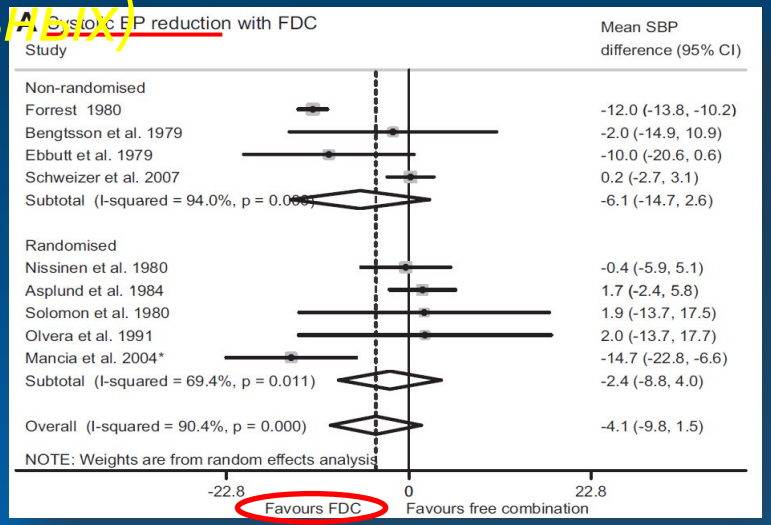
Questions and answers on the review aliskiren-containing medicines. EMA/113677/ February 2012.

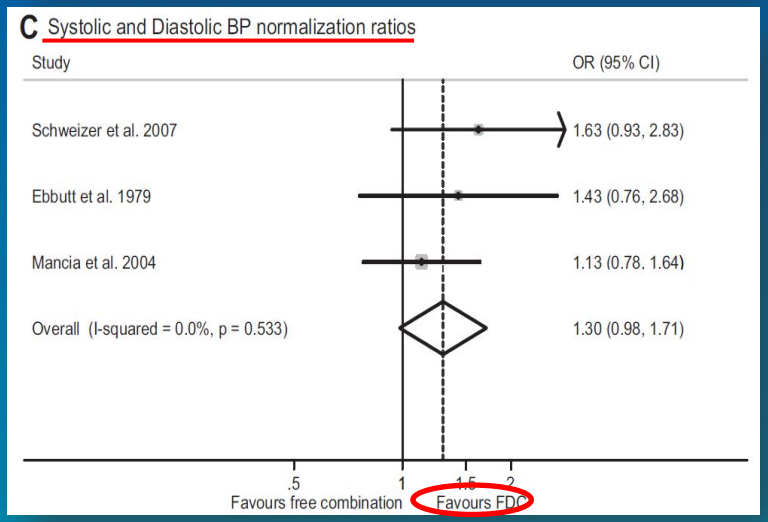
Patel A; ADVANCE Collaborative Group. *Lancet*. 2007;370:829-840.

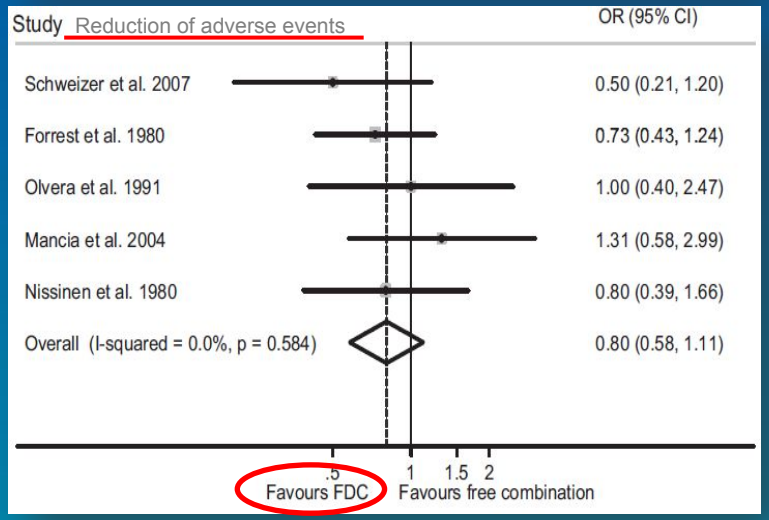
Преимущества фиксированных перед свободными комбинации

15 сравнительных (СК vs ФК) исследований (32331 больных)







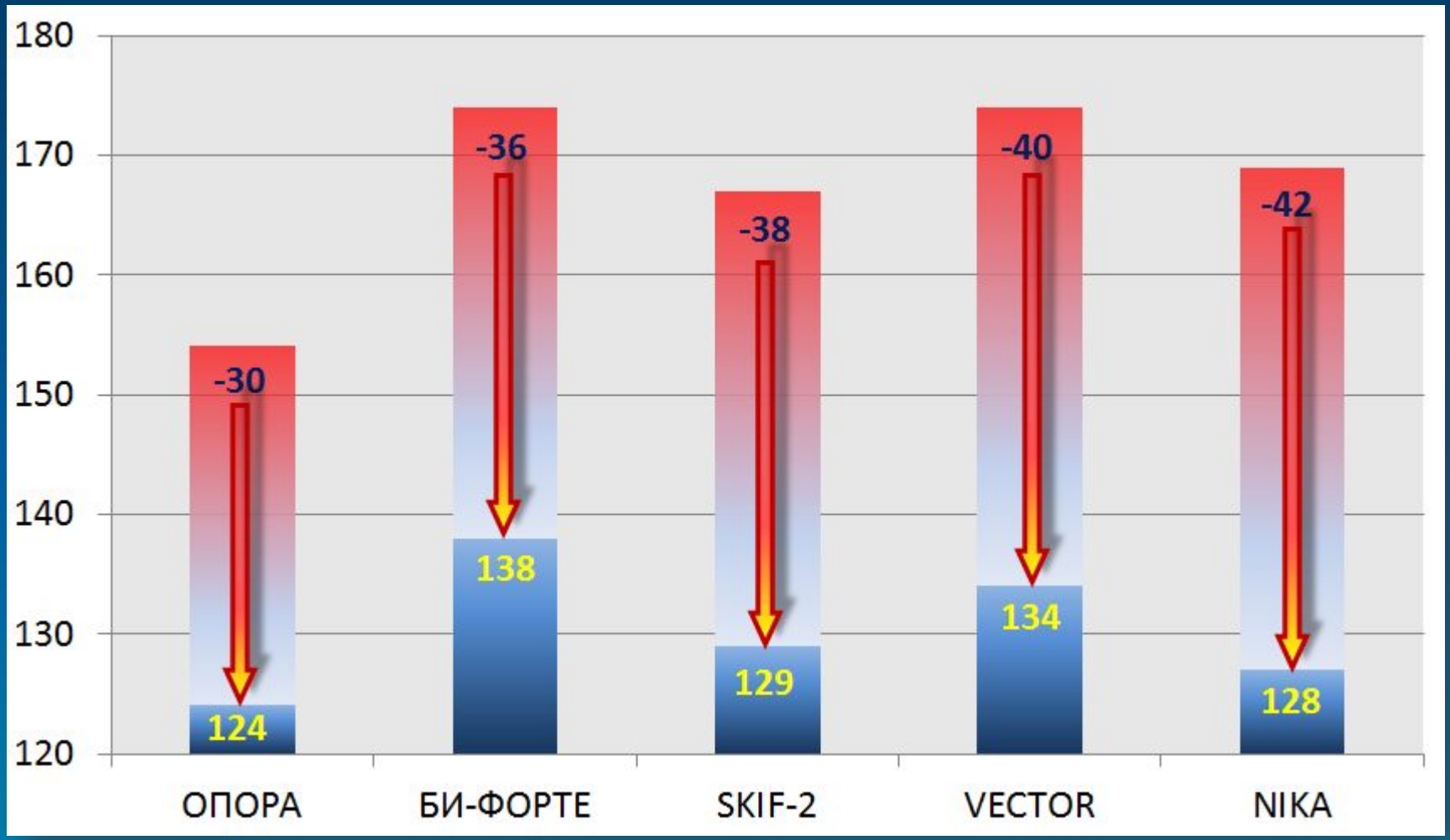


K.Gupta. Hypertension. 2010; 55:399-407.

Нолипрел А Би-форте

Возможности контроля АД

Нолипрел А Би-форте – результаты по АГ эффективности



1. Недогода С.В. Результаты программы ОПОРА, data in press
2. Кисляк О.А., Российский опыт применения Нолипрела А Би-форте, data in press
3. B.N.Mankovsky, proCardio №8 (144)/2010
4. Е.П. Свищенко, Е.А.Ярынкина, proCardio №8 (154) / 2011
5. T. Netchessova RESULTS OF NIKA STUDY, Journal of Hypertension Vol 29, e-Supplement A, June 2011, e277

ФОРТИССИМО

10

Первый широкий опыт применения полнодозовой фиксированной комбинации периндоприла аргинина и индапамида (**Нолипрела А Би-форте**) в России в рамках повседневной клинической практики

Национальный координатор Профессор Карпов Юрий Александрович

Открытая многоцентровая программа с целью подтверждения эффективности и безопасности Нолипрела А Би-форте в лечении артериальной гипертонии у пациентов с недостаточным контролем давления

Критерии включения

- Мужчины и женщины старше 18 лет
- Эссенциальная АГ
- **Недостаточный контроль АД** (систолическое АД 160-200 мм.рт. ст. и диастолическое АД не более 110 мм рт.ст. на приеме у врача)
- **Прием фиксированных или свободных комбинаций ингибиторов АПФ или сартанов с диуретиком**
- Наличие показаний к терапии Нолипрелом А Би-Форте
- Стабильное течение АГ в последние 3 месяца перед включением в программу
- Стабильная антигипертензивная терапия в последние 3 месяца до включения в программу
- Согласие пациента на участие в программе

Критерии исключения

- Возраст менее 18 лет
- Беременность, кормление грудью
- Симптоматическая АГ
- Сахарный диабет 1 типа, декомпенсация сахарного диабета 2 типа
- Аллергические реакции, связанные с периндоприлом или другими ингибиторами АПФ
- Гиперчувствительность к сульфонамидам
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (стенокардия III+IV ФК, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность III+IV ФК, острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес.)
- Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Потребность в гемодиализе
- Тяжелые нарушения функции печени
- Регулярное использование нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (за исключением ингаляционных форм), транквилизаторов
- Гипокалиемия
- Онкологические заболевания
- Неспособность больного понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

Ход исследования

	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Время визита	Включение	2 недели	Месяц 1	Месяц 2	Месяц 3
Форма информированного согласия	X				
Критерии включения/ исключения	X				
Анамнез болезни	X				
Анкета Мориски-Грина (приверженность к терапии)	X				X
Оценка качества жизни (опросник SF)	X				X
Артериальное давление	X	X	X	X	X
ЧСС	X	X	X	X	X
Биохимический анализ крови	X				X
ЭКГ	X				X
Общий анализ крови (гемоглобин, СОЭ)	X				X
Общий анализ мочи, протеинурия, микроальбуминурия	X				X
Сопутствующие препараты	X	X	X	X	X
Нежелательные явления		X	X	X	X

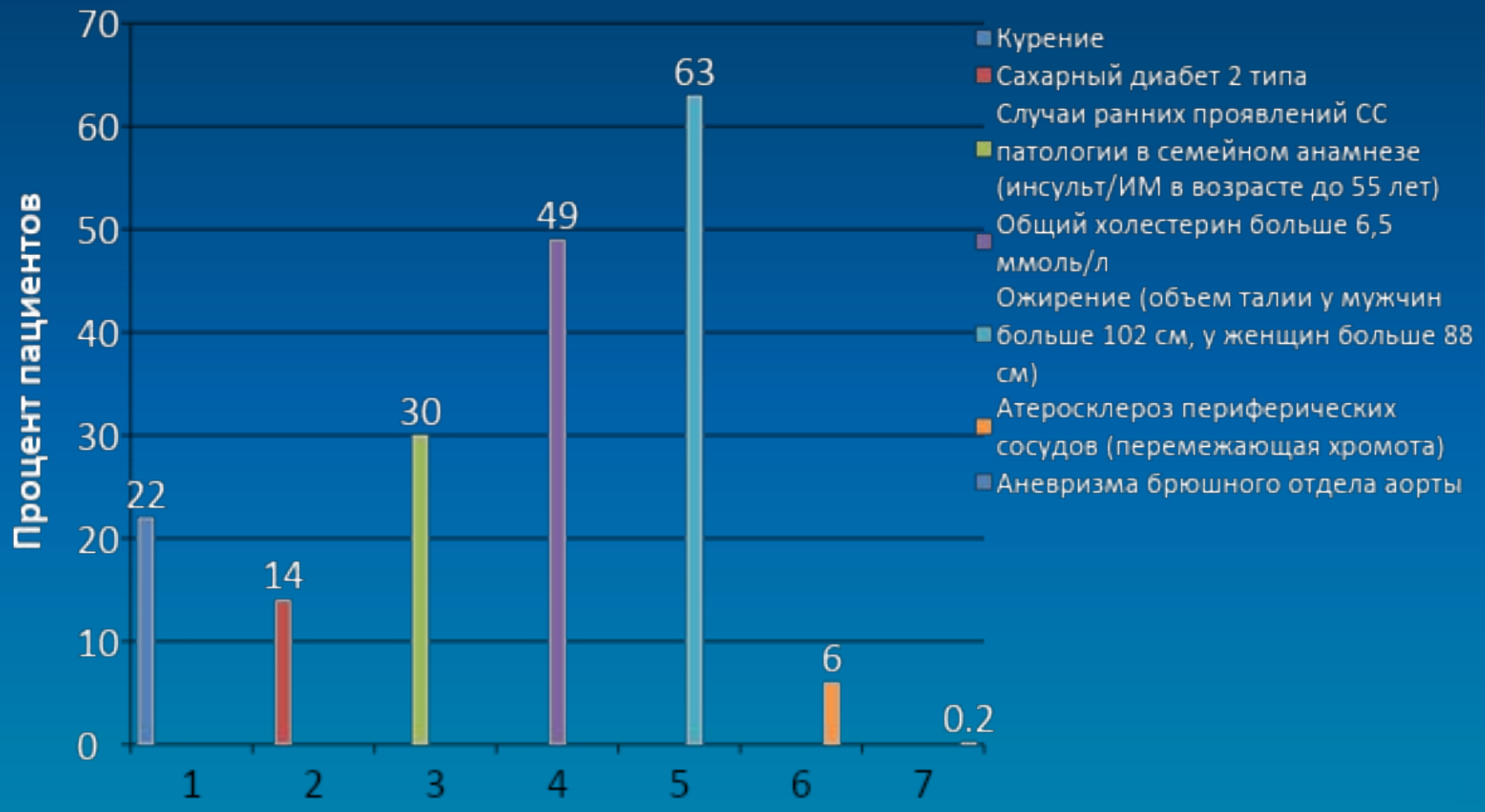
Исходная характеристика включенных пациентов

- 2120 пациентов
- Пол: 34% - мужчины, 66% - женщины
- Средний возраст: 59 лет
- Длительность АГ: 11 лет
- **Среднее АД: 171,1/98,5 мм.рт.ст.**
- Средняя ЧСС: 76,4 уд. в мин.

Исходные показатели анализа крови

Показатель	Значение
Калий, ммоль/л	4,3±1,2
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,1
Креатинин, мкмоль/л	85,6±16,6
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,1
ЛПНП, ммоль/л	3,3±1,1
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,5
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,7
Мочевая кислота, ммоль/л	289,9±84,7

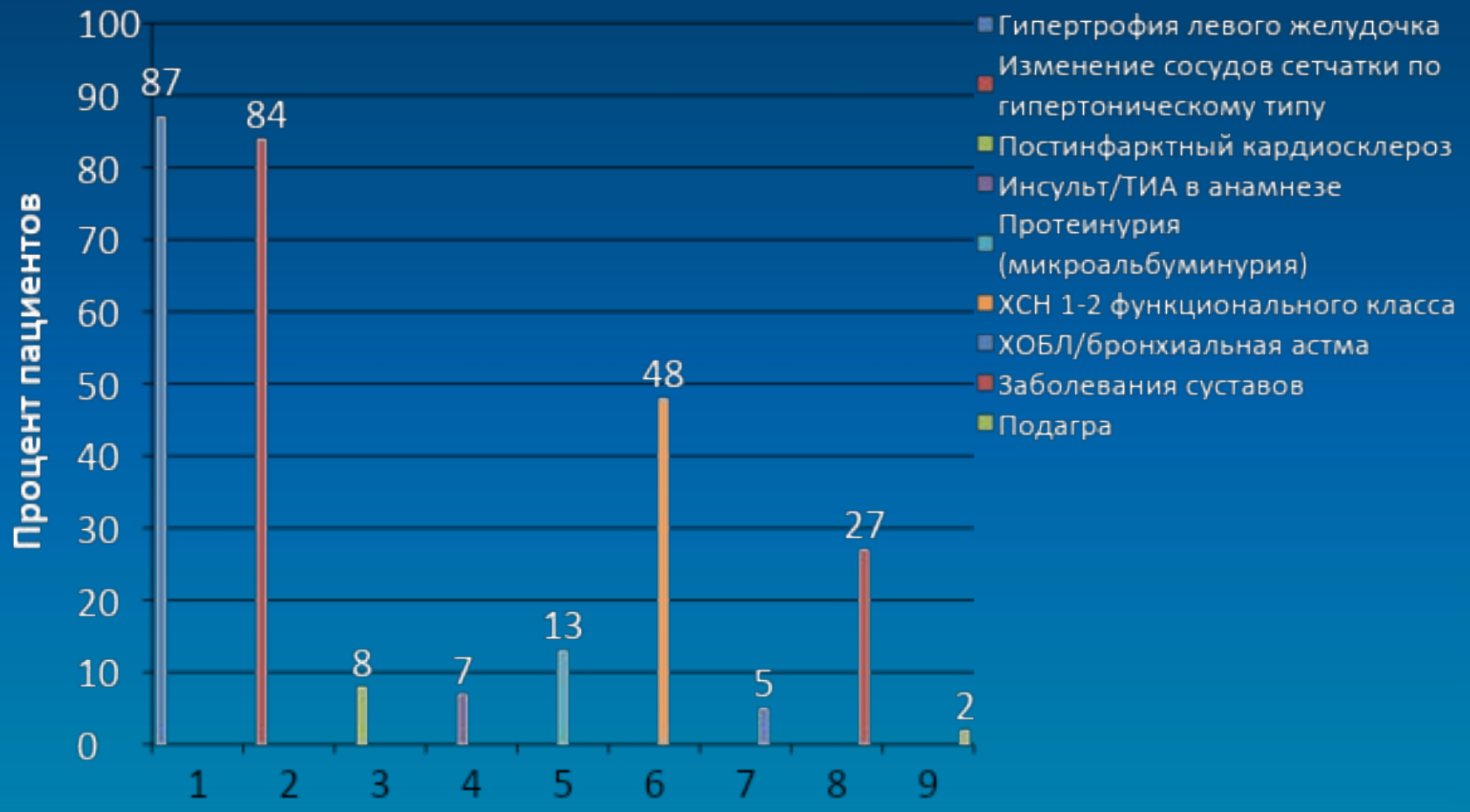
Факторы риска



Сопутствующие состояния заболевания

Сопутствующая патология/состояние	n	%
Гипертрофия левого желудочка	1846	87,08
Изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу	1775	83,73
Постинфарктный кардиосклероз	168	7,92
Инсульт/ТИА в анамнезе	155	7,31
Протеинурия (микроальбуминурия)	271	12,78
ХСН 1-2 функционального класса	1027	48,44
ХОБЛ/бронхиальная астма	98	4,62
Заболевания суставов	543	25,61
Подагра	44	2,08

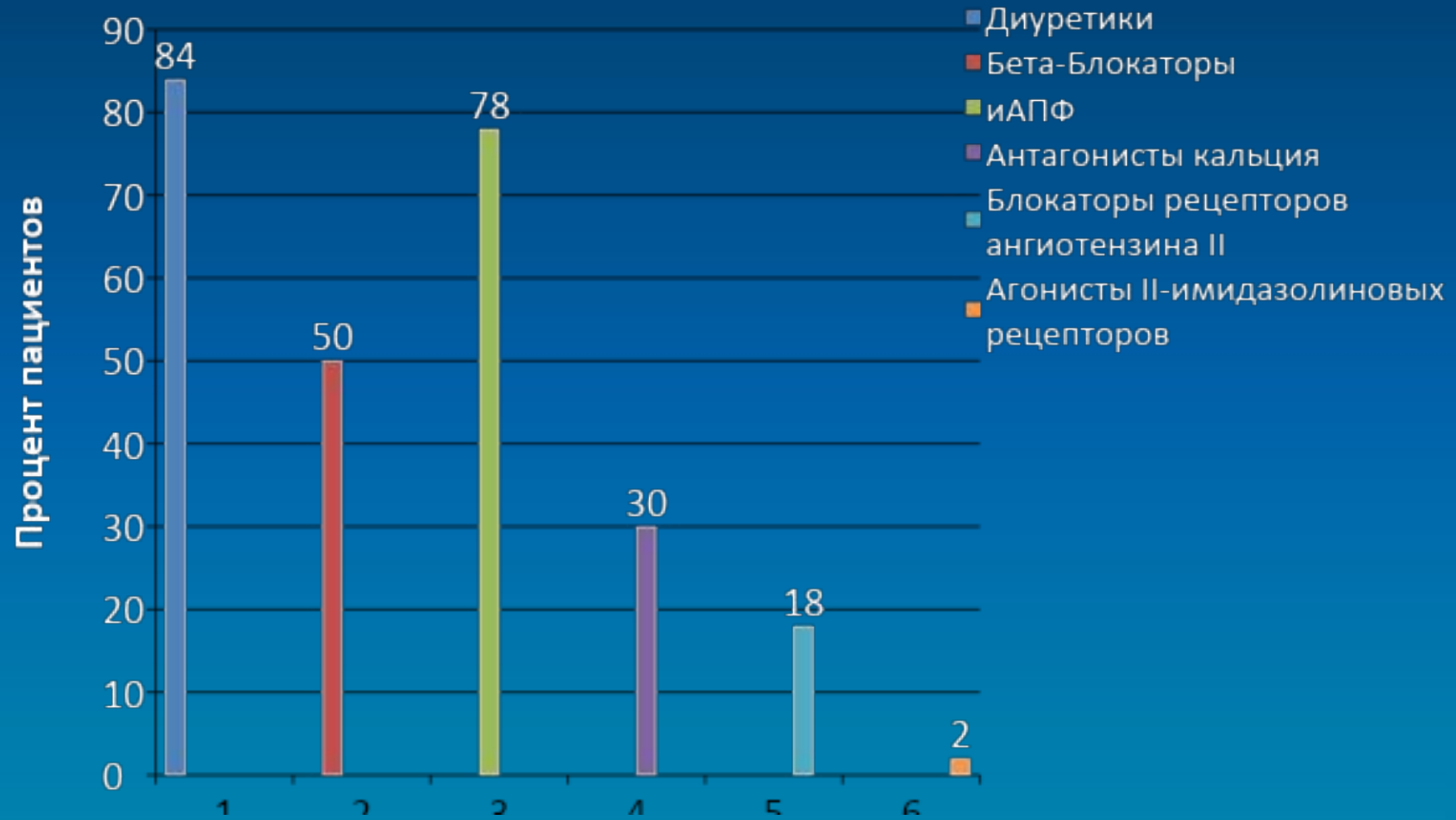
Сопутствующие состояния и заболевания



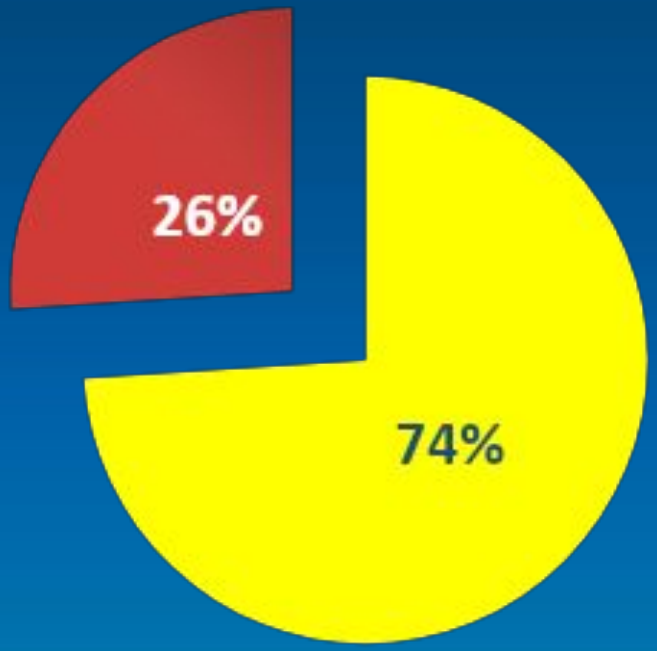
Исходная терапия у пациентов, включенных в исследование

Препарат	n	%
Диуретики	1779	83,92
Бета-блокаторы	1055	49,76
Ингибиторы АПФ	1656	78,11
Антагонисты кальция	630	29,72
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	387	18,25
Агонисты I_1-имидазолиновых рецепторов	43	2,03

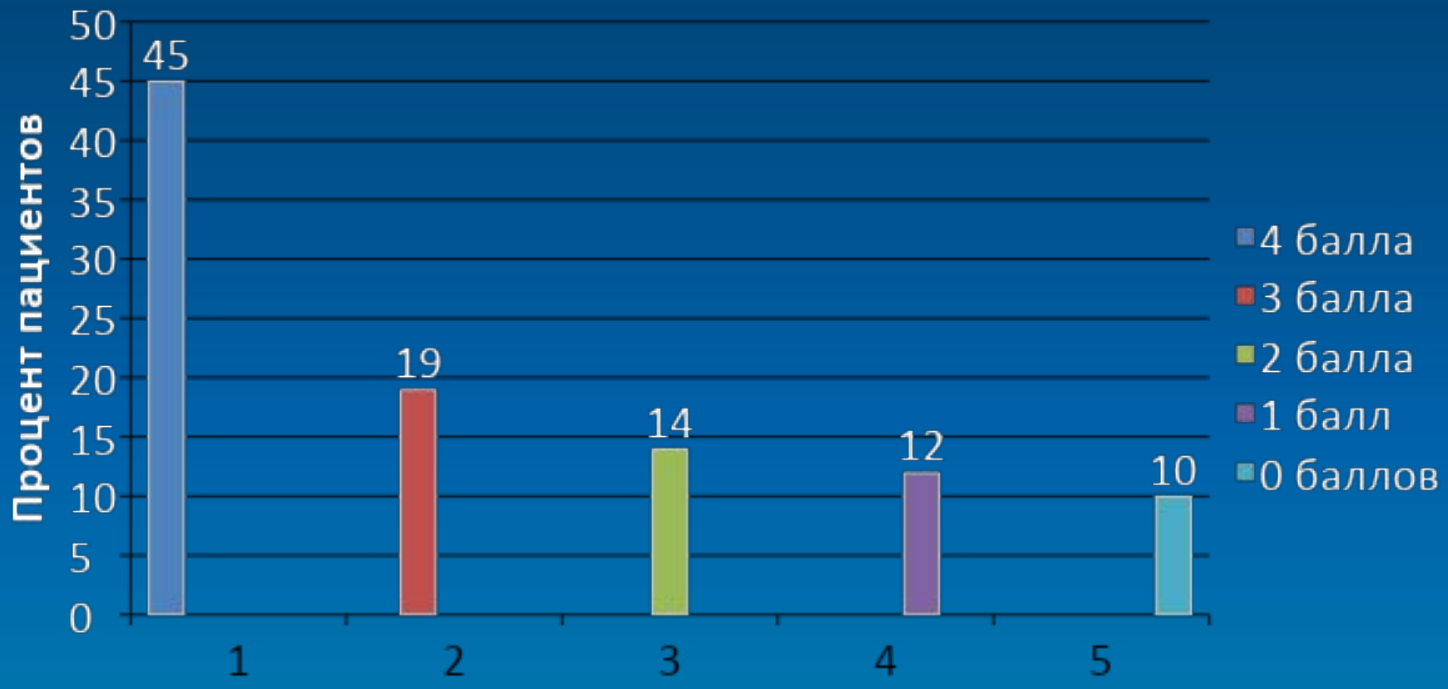
Исходная терапия у пациентов включенных в исследование



Исходная терапия у пациентов включенных в исследование



Приверженность к исходной терапии (анкета Мориски-Грина)



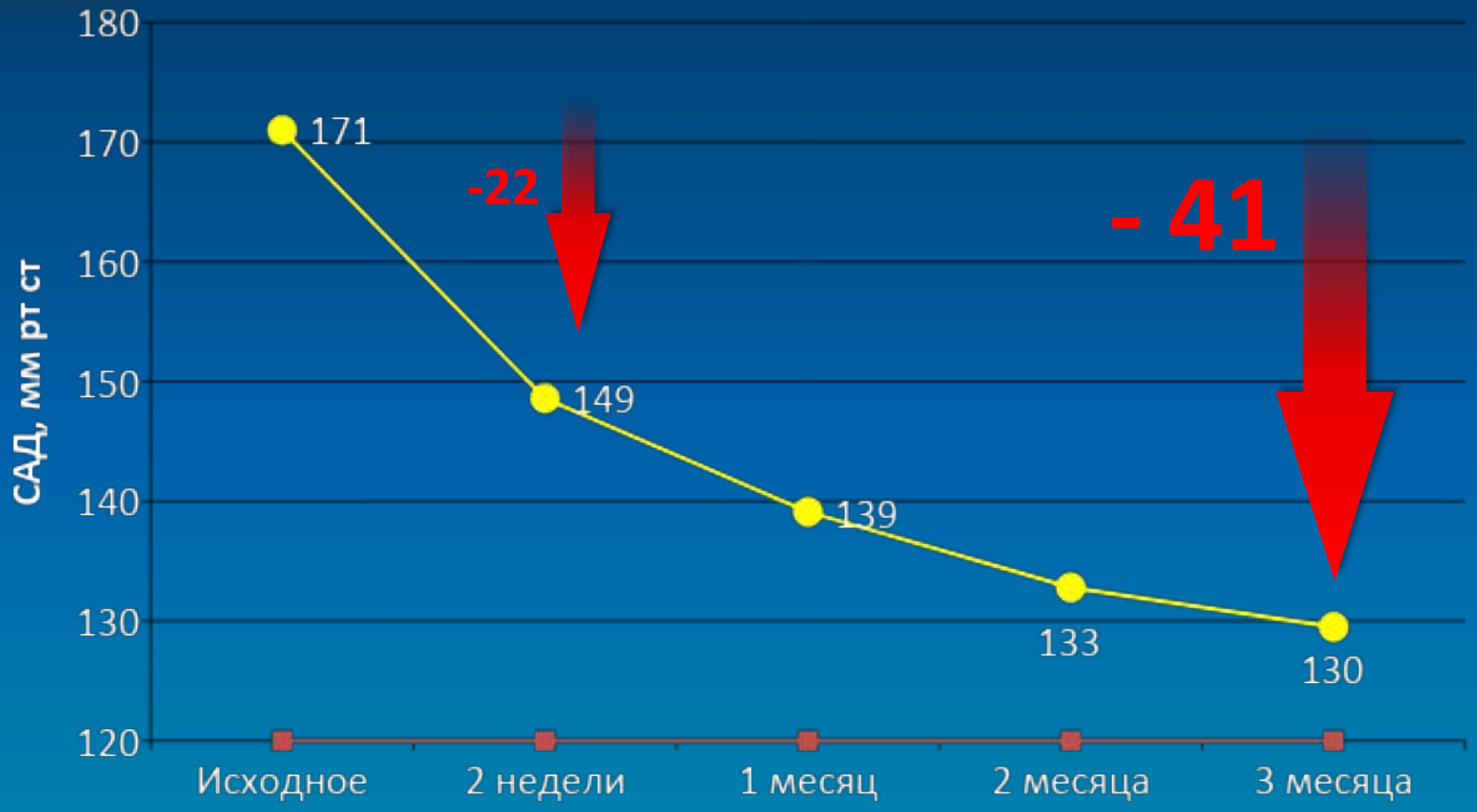
4 балла – высокая приверженность к лечению
0 баллов – очень низкая приверженность к лечению

Причины преждевременного выбывания пациентов

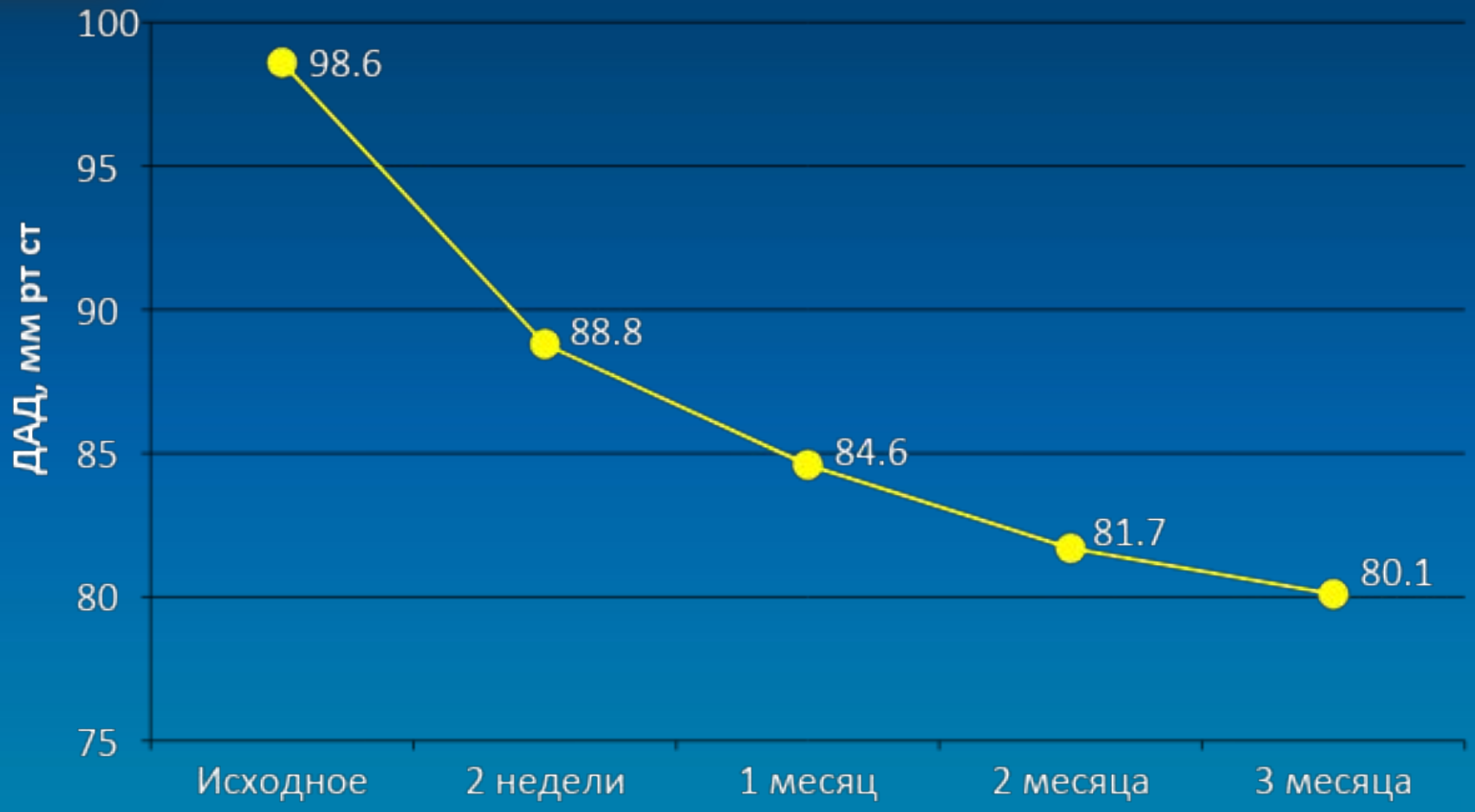
Причины	n	% от общего числа пациентов	% от числа выбывших
Утрата контакта с пациентом	41	1,93	27,15
Отказ пациента	29	1,37	19,21
Нежелательные явления	27	1,27	17,88
Причина не указана	25	1,18	16,56
Серьезные нежелательные явления	12	0,57	7,95
Неэффективность терапии	8	0,38	5,30
Несоблюдение режима приема препарата	5	0,24	3,31
Решение врача	2	0,09	1,32
Отсутствие препарата в аптеке	1	0,05	0,66
Резкое снижение артериального давления	1	0,05	0,66

Основные результаты

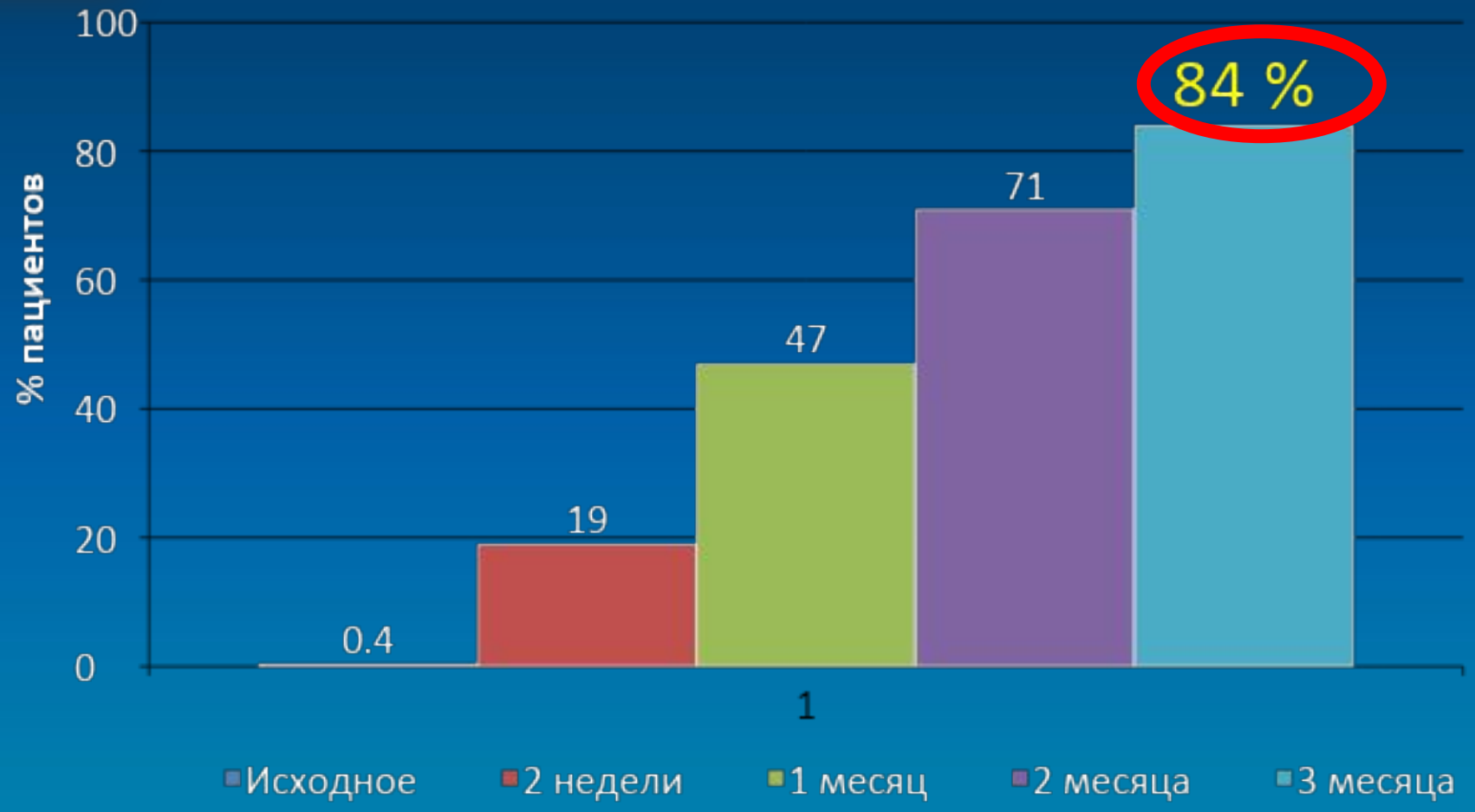
Нолипрел А Би-форте – мощное снижения САД при переводе с комбинированной терапии



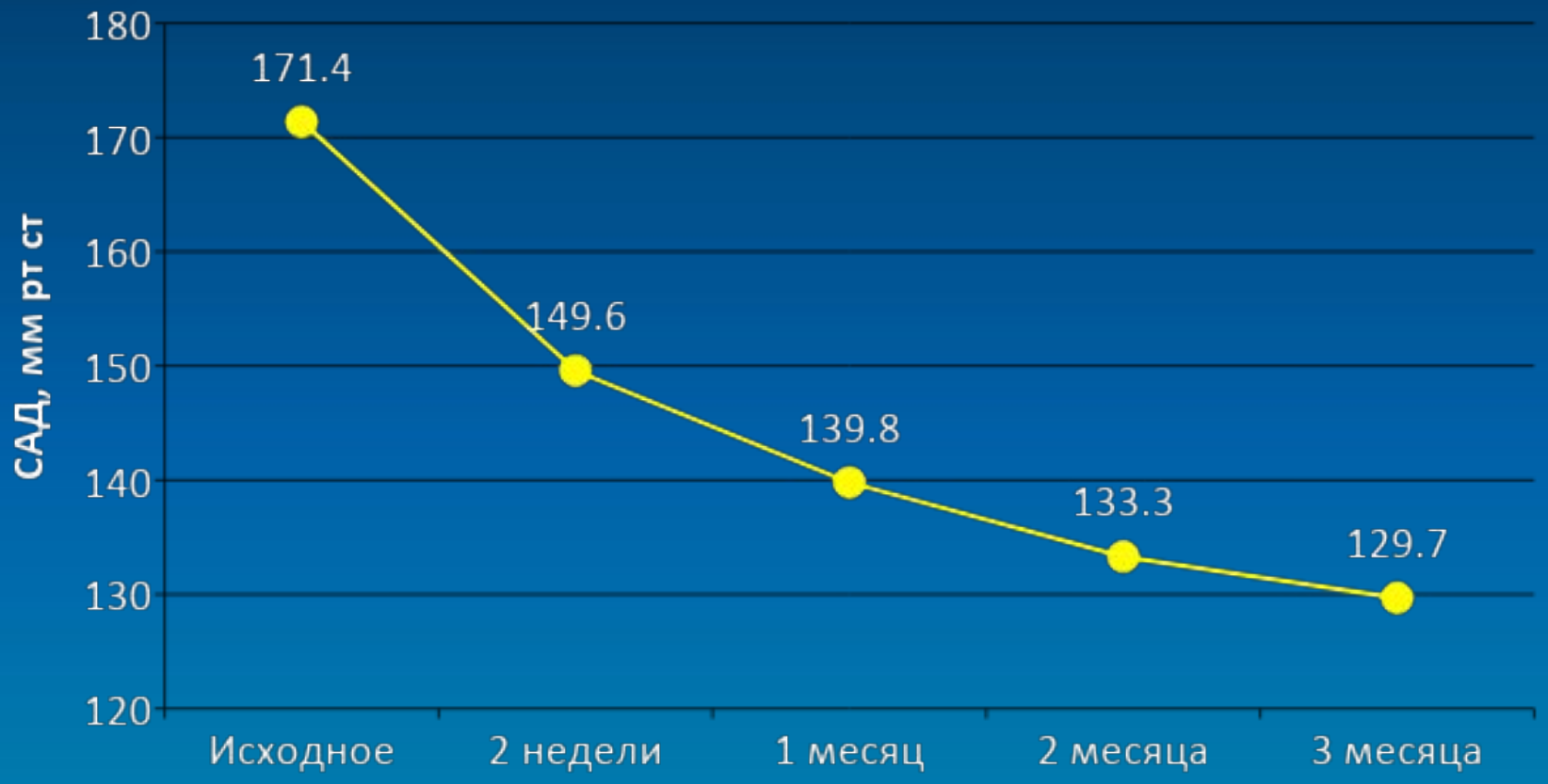
Динамика снижения ДАД на Нолипреле А Би-форте



8 из 10 пациентов – достигли целевого АД при переводе на Нолипрел А Би-форте

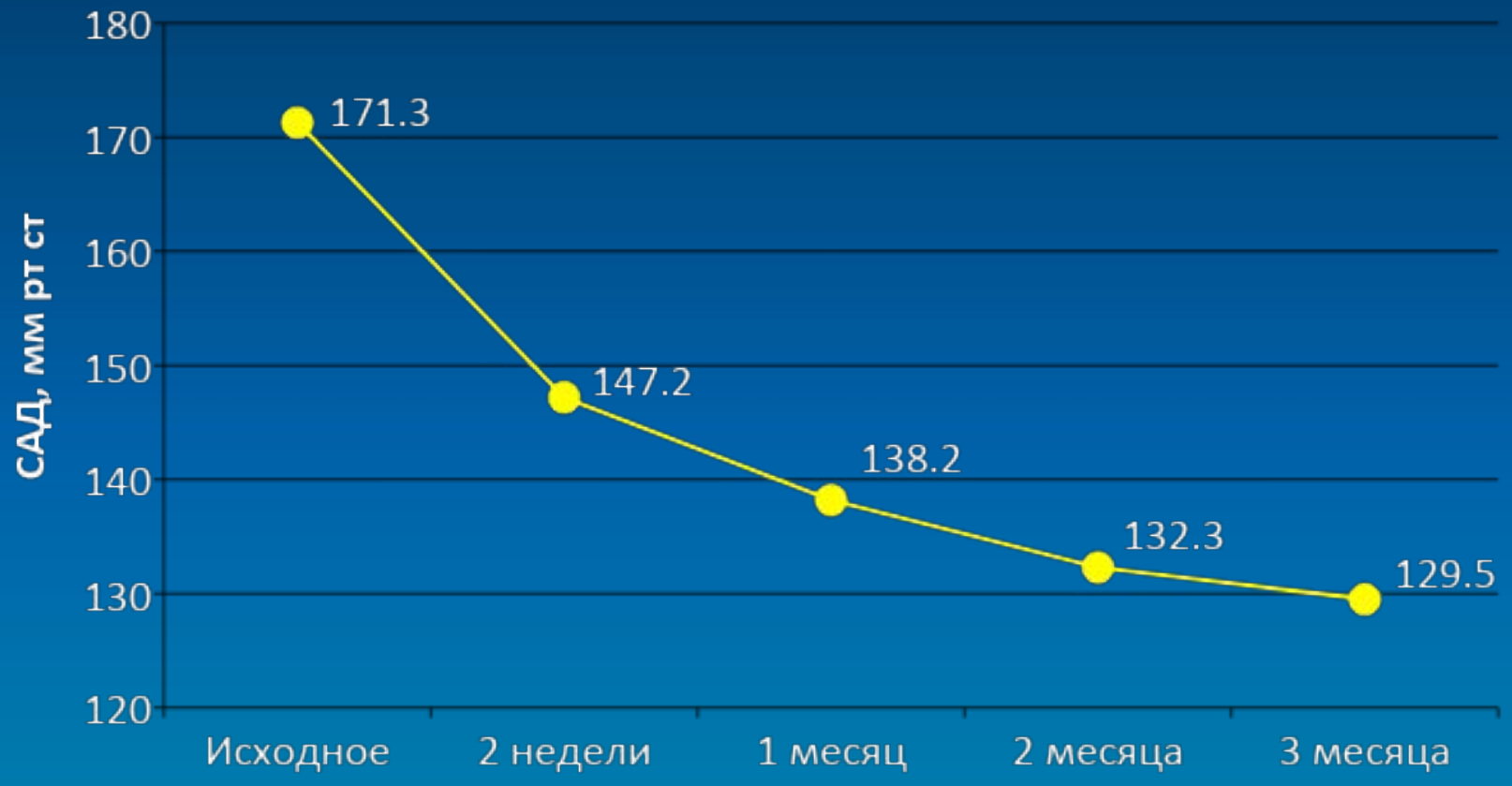


Эффективность при переводе на Нолипрел А Би-форте с комбинаций иАПФ + диуретик



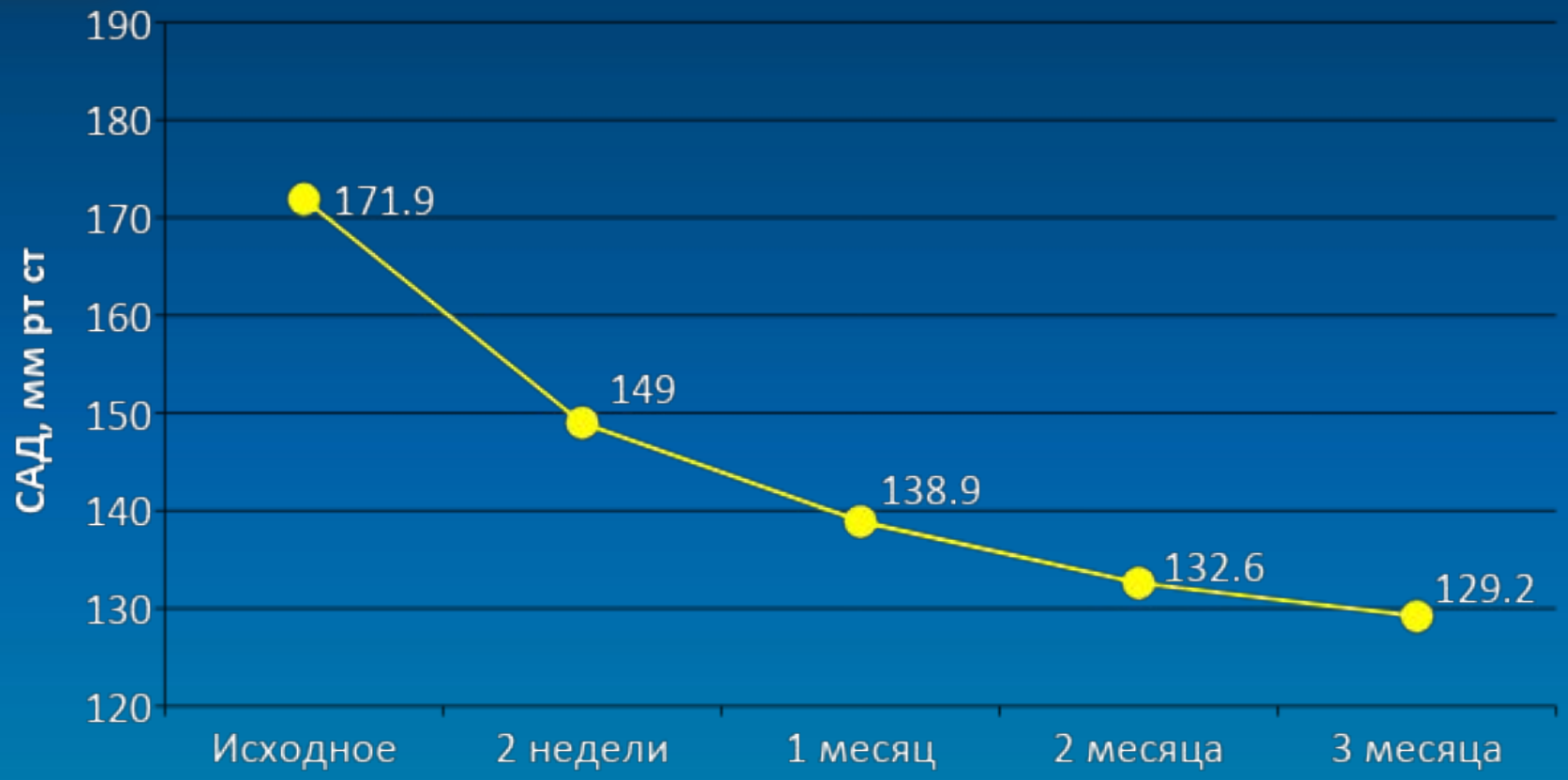
Достижение целевого АД – **78%**

Эффективность при переводе на Нолипрел А Би-форте с комбинаций БРА + диуретик



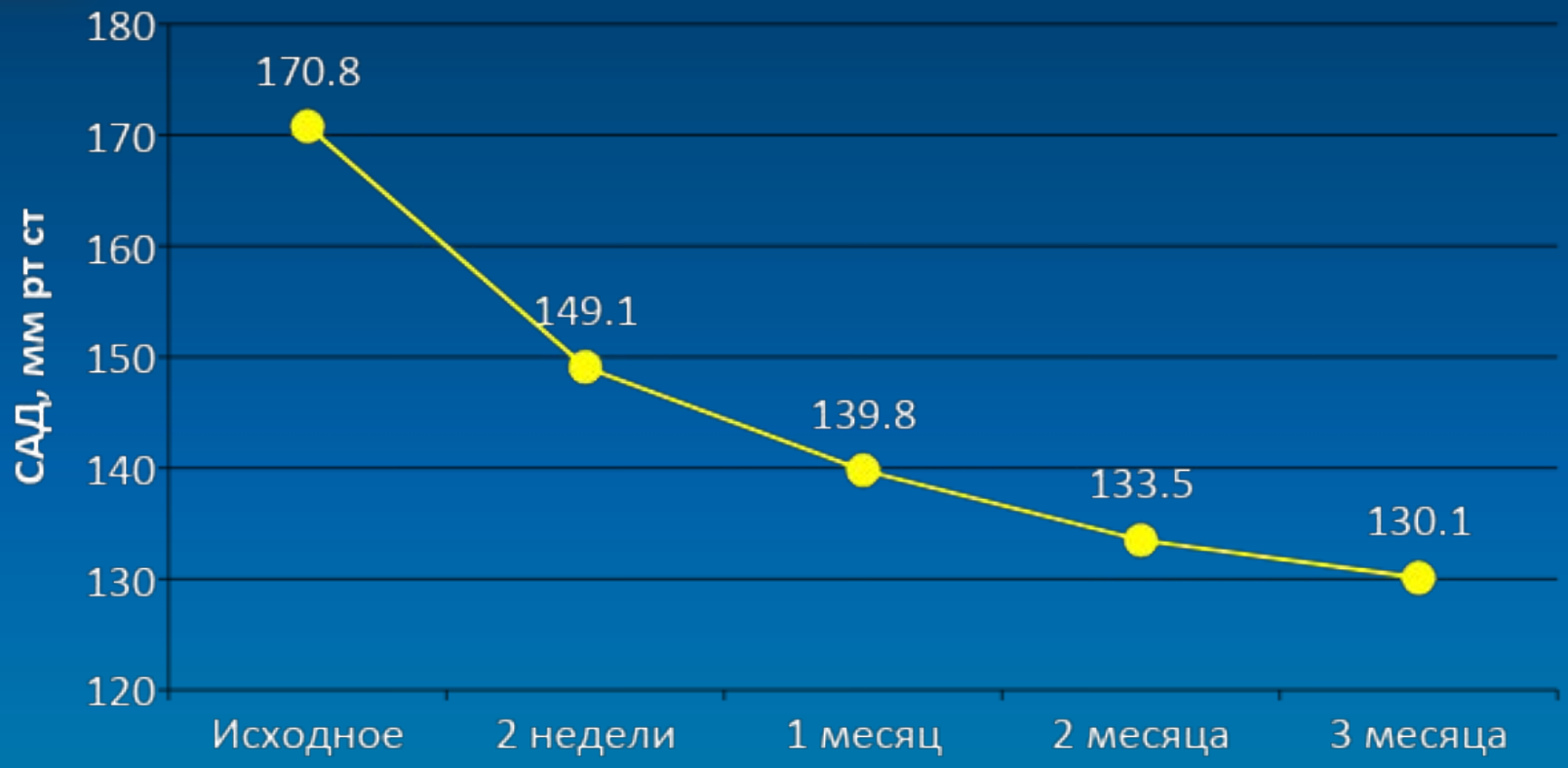
Достижение целевого АД – **76%**

Эффективность при переводе на Нолипрел А Би-форте с комбинаций ГХТЗ + иАПФ/БРА



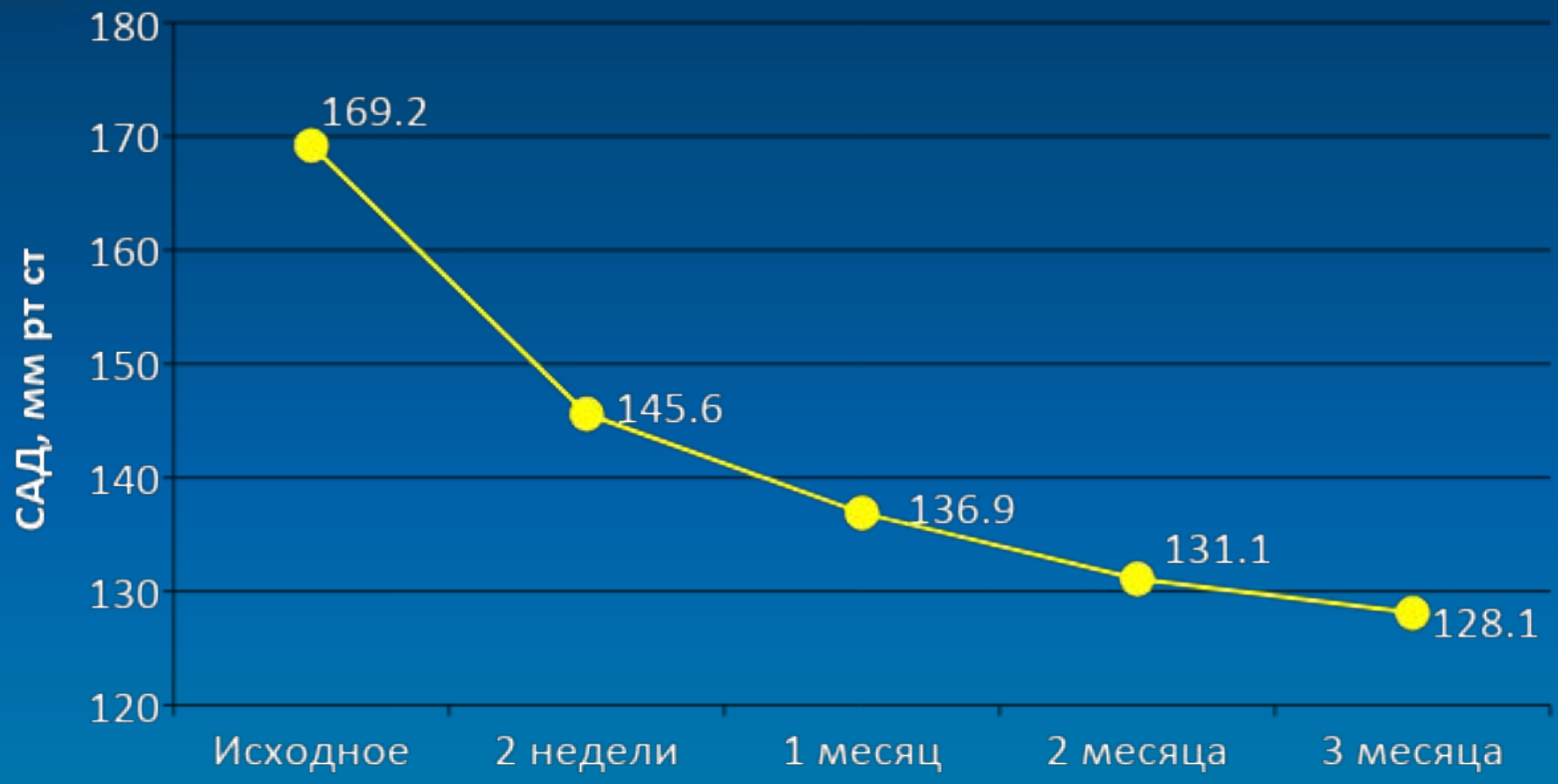
Достижение целевого АД – **86%**

Эффективность при переводе на Нолипрел А Би-форте с комбинаций индапамида + иАПФ/БРА



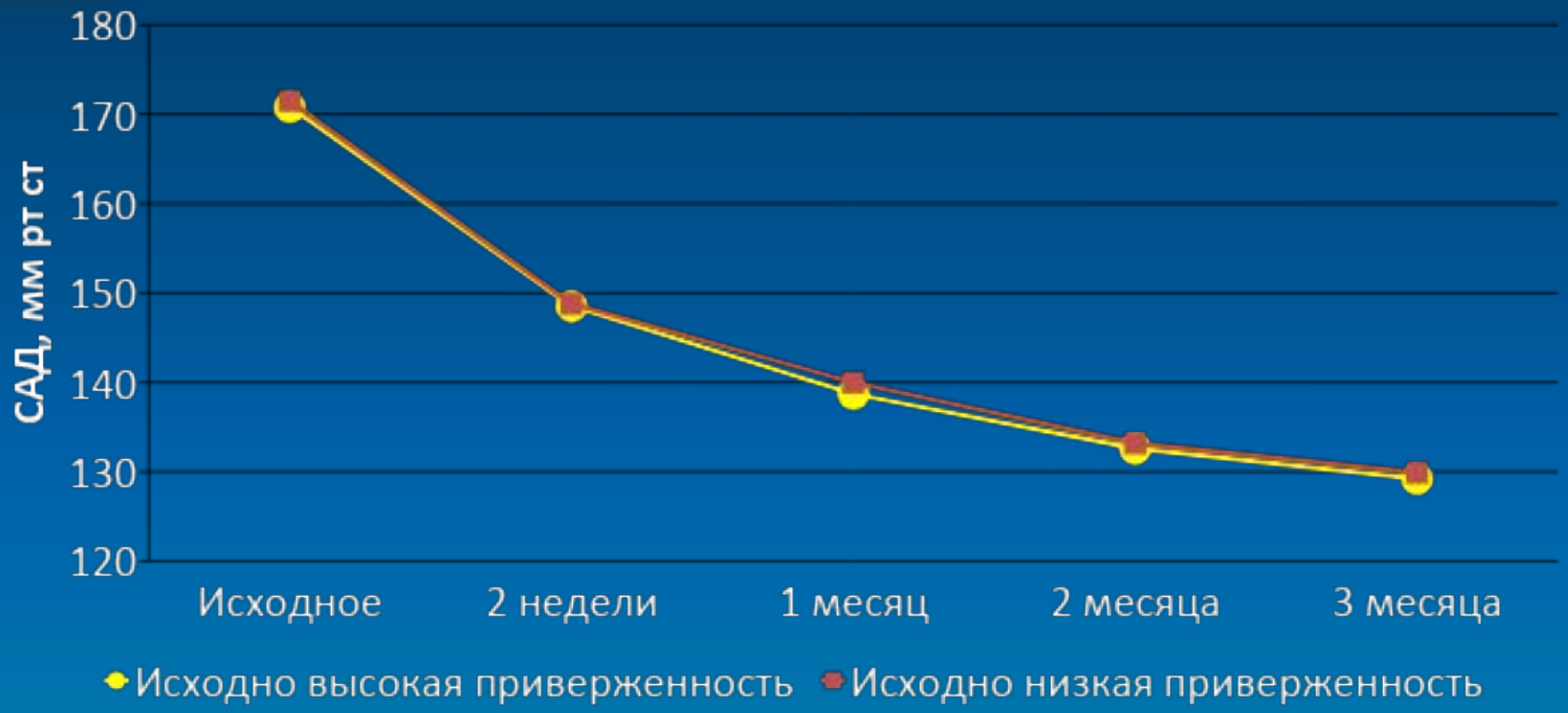
Достижение целевого АД – **81%**

Эффективность перевода на Нолипрел А Би-форте у пациентов, не принимавших при включении диуретики



Достижение целевого АД – **86%**

Перевод на Нолипрел А Би-форте одинаково эффективен как в группе исходно высокой, так и низкой приверженностью

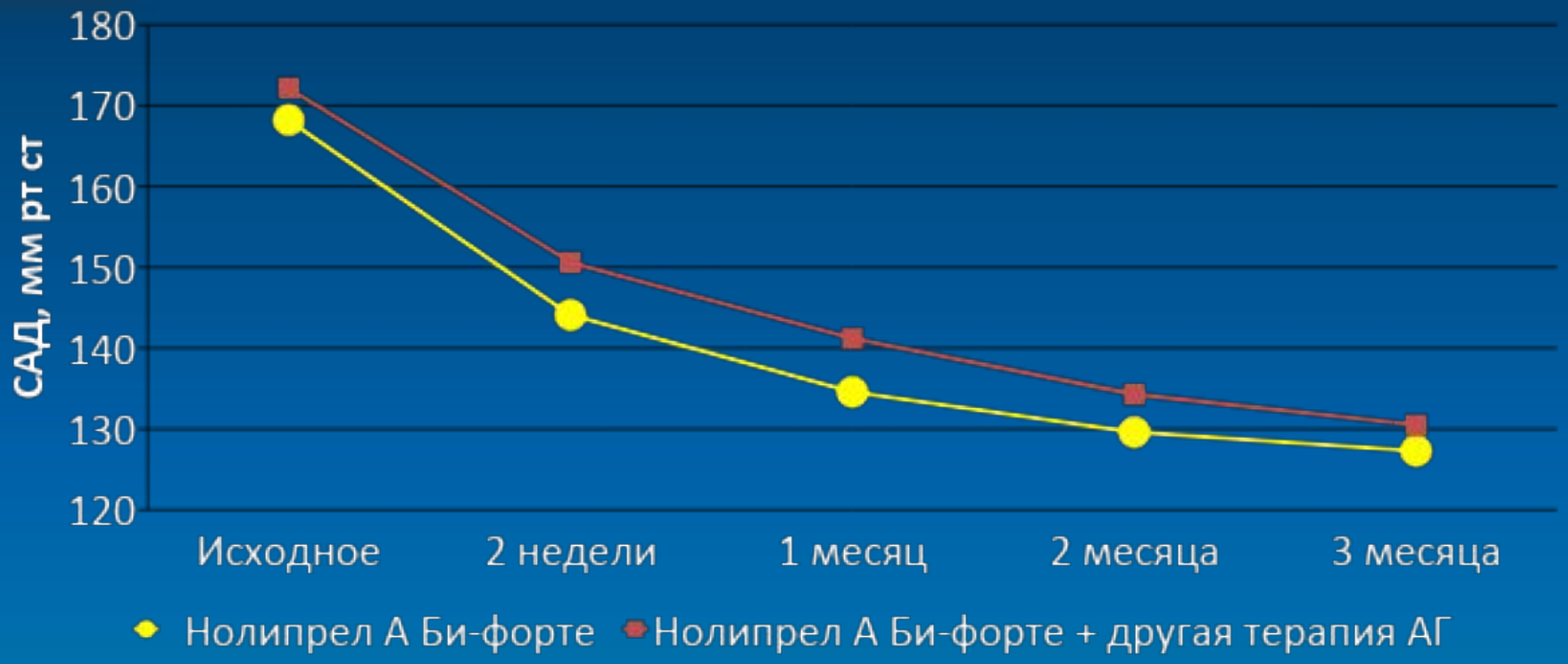


Достижение целевого АД:

В группе с исходной высокой приверженностью – 84%

В группе с исходной низкой приверженностью – 83%

Эффективность Нолипрела А Би-форте и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами

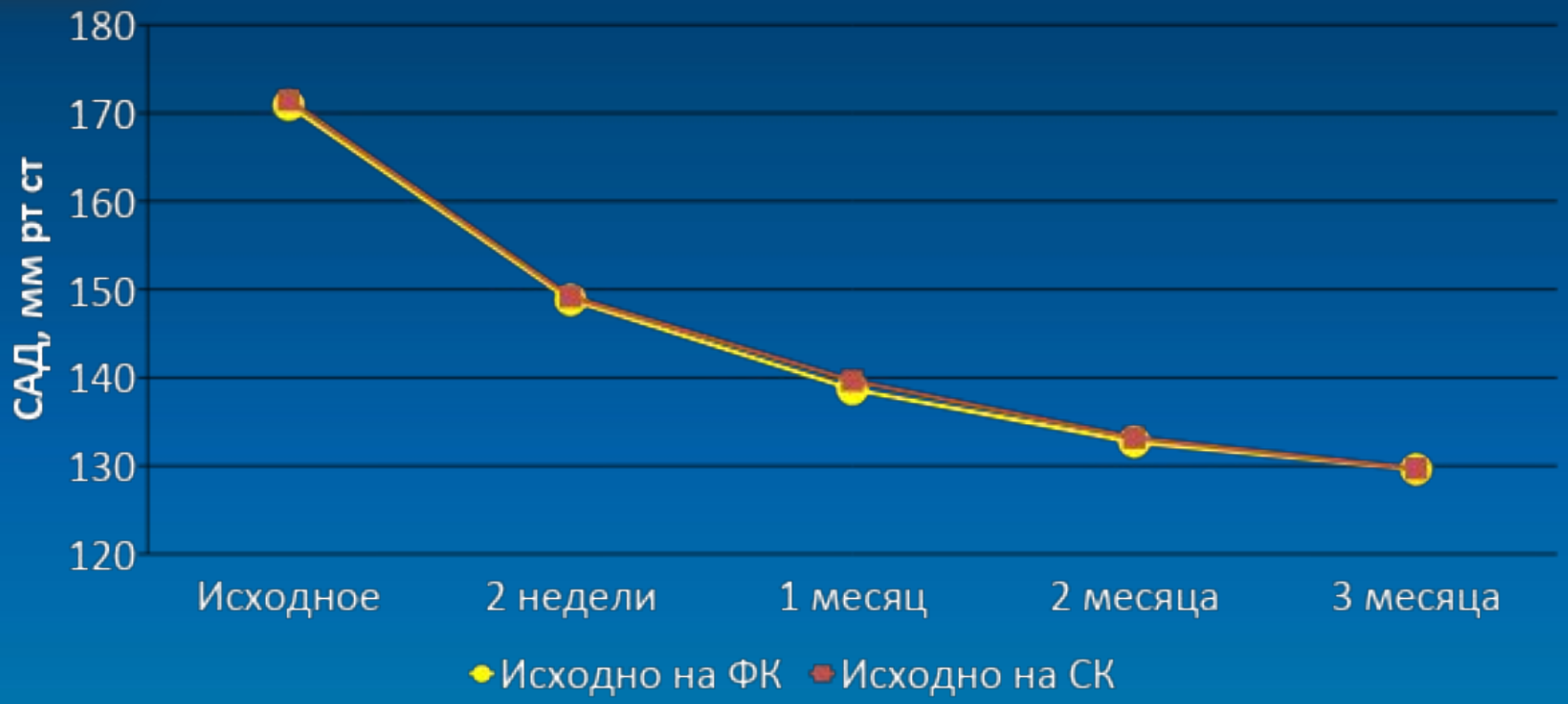


Достижение целевого АД:

В группе Нолипрела А Би-форте – 90%

В группе Нолипрела А Би-форте + другая терапия – 81%

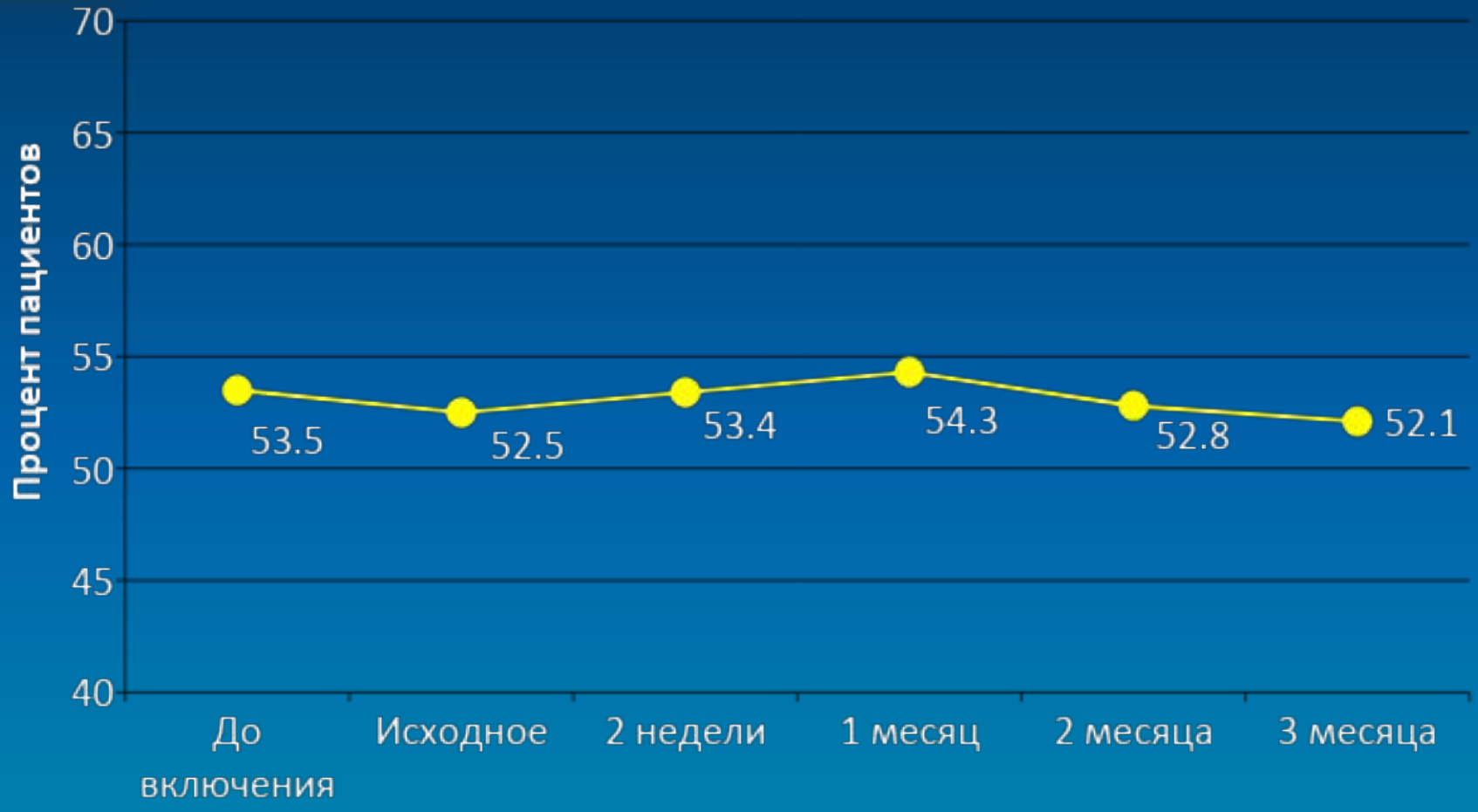
Сравнение эффективности терапии в группах исходно получающих свободные и фиксированные комбинации иАПФ/БРА + диуретик



Достижение целевого АД:
В группе исходно на ФК – 84%
В группе исходно на СК – 71%

Динамика сопутствующей терапии. Антагонисты кальция – стабильный % назначений.

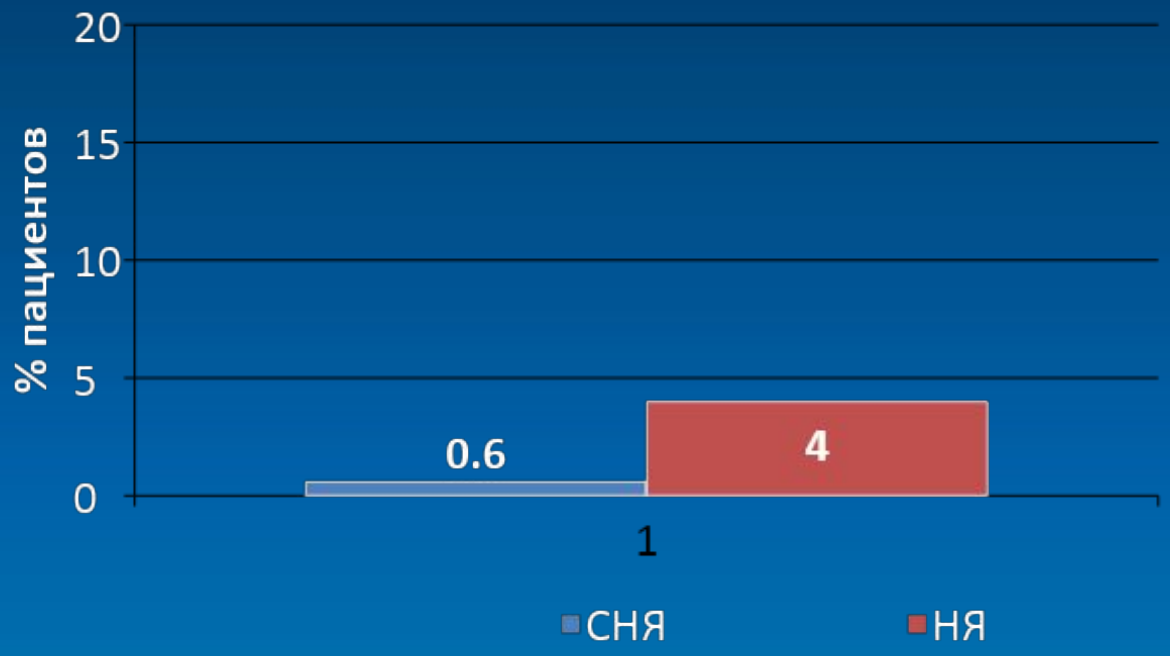
Динамика сопутствующей терапии. Бета-адреноблокаторы – стабильный % назначений.



Влияние сопутствующей терапии

Результаты по снижению и нормализации АД в программе ФОРТИССИМО были обусловлены именно **переходом на полнодозовую комбинацию Нолипрел А Би-форте** и не связаны с влиянием сопутствующей терапии

Переносимость и безопасность



- Нежелательные явления (НЯ) наблюдались только у **4,01%** пациентов
- Серьезные нежелательные явления (СНЯ) отмечены у 0,57% пациентов

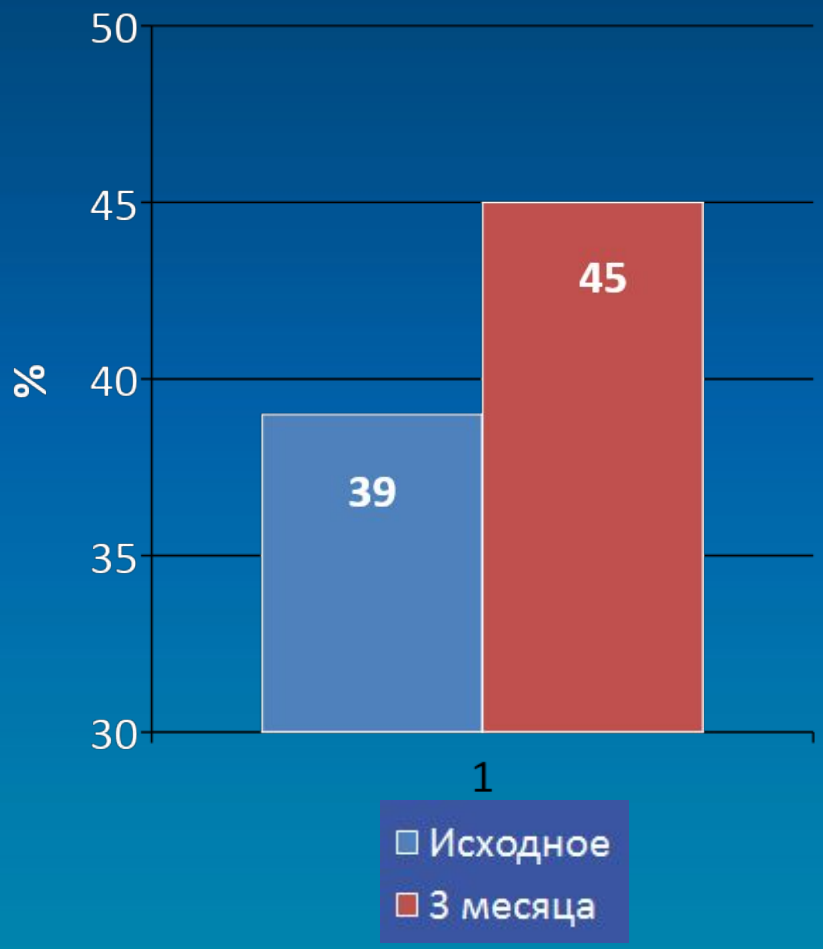
Влияние терапии Нолипрелом А Би-форте на показатели анализа крови

	B0	B4	P
Гемоглобин, г/л	138,5±12,3	136,9±11,7	P<0,00001*
СОЭ, мм/ч	11,3±5,8	10,0±4,8	P<0,00001*
Калий, ммоль/л	4,34±1,29	4,33±1,35	0,86
Глюкоза, ммоль/л	5,35±1,07	5,14±0,91	P<0,00001*
Креатинин, мкмоль/л	85,6±16,1	83,6±20,4	P<0,00001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,84±1,09	5,18±0,84	P<0,00001*
ЛПНП, ммоль/л	3,28±1,07	2,82±0,87	P<0,00001*
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,52	1,41±0,48	P=0,00039*
Триглицериды, ммоль/л	1,75±0,69	1,56±0,55	P<0,00001*
Мочевая кислота, ммоль/л	287,6±83,1	278,0±76,3	P<0,00001*

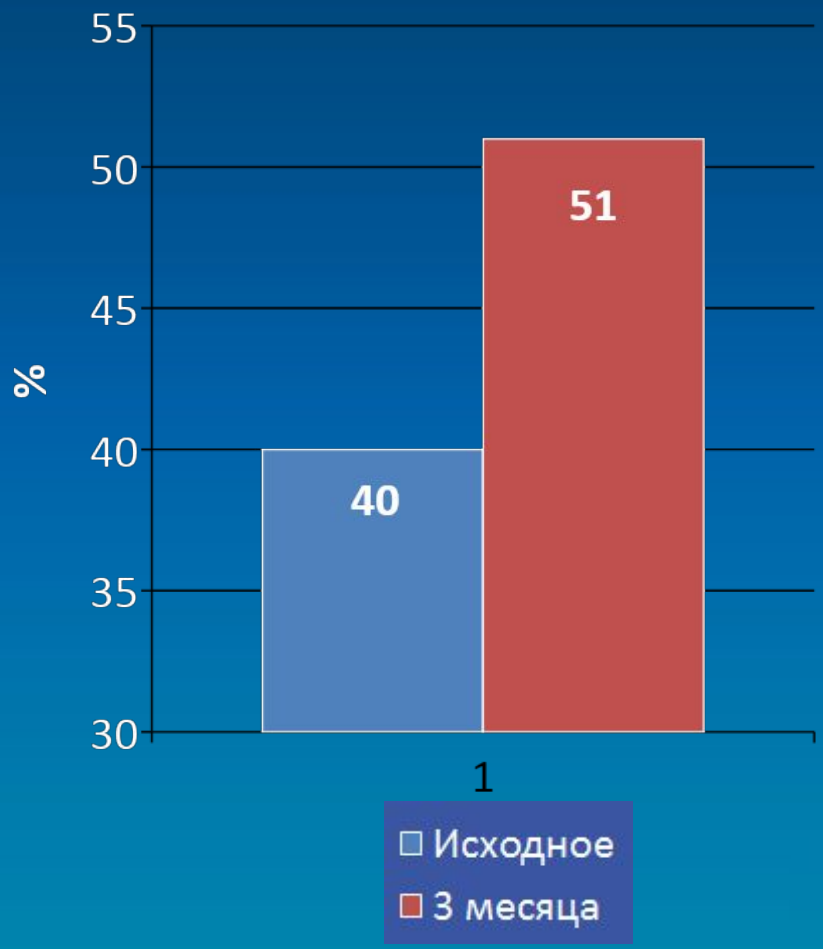
* различия являются статистически значимыми

Влияние терапии Нолипрелом А Би-форте на качество жизни (опросник SF-36)

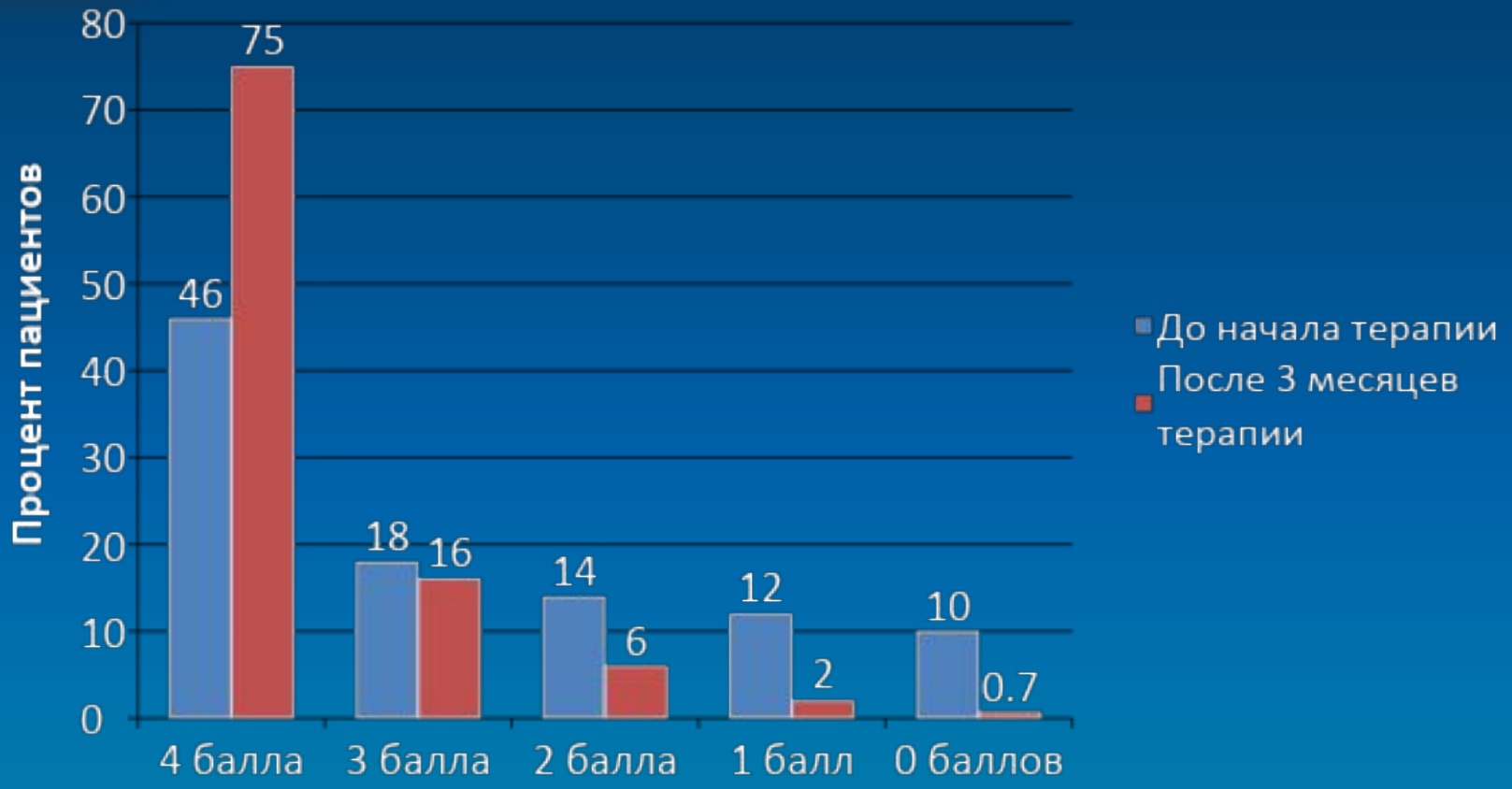
Физический компонент здоровья



Психический компонент здоровья

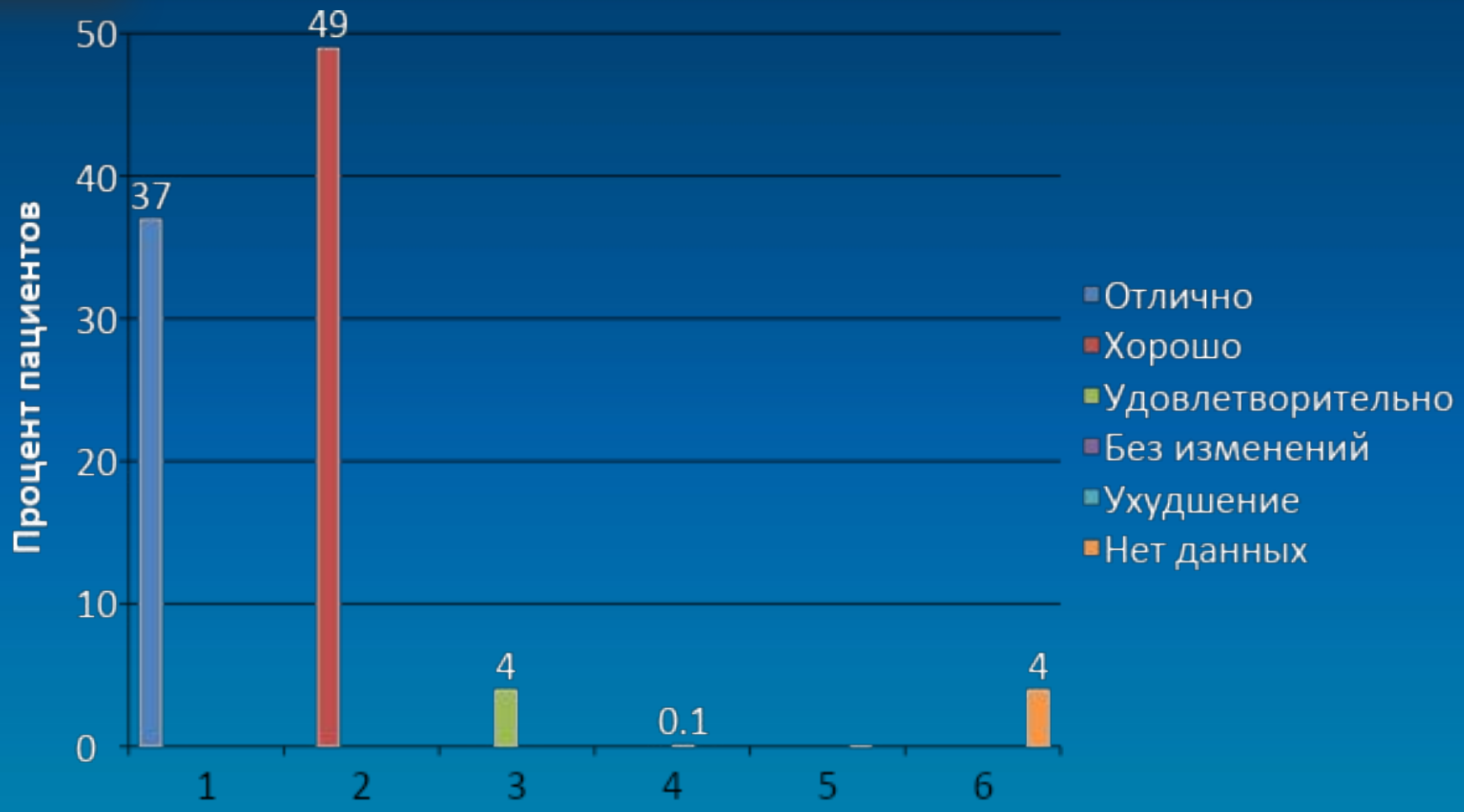


Влияние Нолипрела А Би-форте на приверженность к лечению



4 балла – высокая приверженность к лечению
0 баллов – очень низкая приверженность к лечению

Оценка врачом результатов лечения Нолипрелом А Би-форте



Нолипрел А Би-форте

- ✔ единственная полнодозовая комбинация иРААС и диуретика
- ✔ непревзойденные преимущества по снижению смертности
- ✔ комплексная органопротекция (сердце, почки, мозг)
- ✔ мощное антигипертензивное действие, вместе с метаболической нейтральностью
- ✔ делают **Нолипрел А Би-форте** препаратом выбора для пациентов с недостаточным контролем АД на других