

# Лікування гіпертензії фіксованою комбінацією бісопрололу й амлодипіну в щоденній практиці

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику серцевих, мозкових і ниркових судинних захворювань. На сьогодні підвищений артеріальний тиск (АТ) мають близько 600 млн людей у світі. Гіпертензія пов'язана з 57 і 24% випадків смерті від інсульту й ішемічної хвороби серця відповідно. Отже, існує нагальна потреба в удосконаленні профілактики, діагностики та лікування АГ. У настановах із ведення пацієнтів з АГ Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіології (ESH/ESC, 2013) зазначено, що монотерапія дає змогу досягти цільових рівнів АТ лише в обмеженій кількості пацієнтів з АГ і що більшість хворих потребують для цього більш як один антигіпертензивний засіб. Згідно з американськими настановами JNC-7, якщо АТ перевищує цільовий рівень більш ніж на 20/10 мм рт. ст., лікування доцільно починати з двох препаратів, що можна призначити окремо чи у вигляді фіксованих комбінацій.

У рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії, котрі проводились у 1970-х і 1980-х роках, коли як стартове лікування призначали дуже високі дози одного препарату, понад 50% пацієнтів потребували комбінованої терапії для досягнення цільових рівнів АТ. Це означає, що збільшення дози початкового антигіпертензивного засобу зазвичай не підвищує ефективності монотерапії. Добре відомо, що високі дози майже всіх антигіпертензивних препаратів асоціюються з підвищенням ризику й тяжкості побічних ефектів, а останні є головною причиною низького комплаєнсу пацієнтів з АГ у реальній клінічній практиці. Есенційна гіпертензія має багато патогенетичних механізмів, і раціональне поєднання антигіпертензивних засобів дає змогу впливати більш ніж на один із цих механізмів. Раціональна комбінована терапія зменшує побічні ефекти завдяки застосуванню більш низьких доз кожного компонента з еквівалентним або кращим контролем АТ, що зумовлює її важливу роль у лікуванні АГ.

Проте для багатьох пацієнтів, особливо літнього віку, схеми прийому декількох препаратів можуть бути надто

обтяжливими, що, своєю чергою, може погіршувати комплаєнс. Щоб подолати це обмеження, була розроблена фіксована комбінація бісопрололу й амлодипіну в дозах 5/5, 5/10, 10/5 і 10/10 мг. Бісопролол – високоселективний антагоніст  $\beta_1$ -адренорецепторів без будь-якої внутрішньої симпатоміметичної активності. Саме висока вибірковість до  $\beta_1$ -рецепторів забезпечує бісопрололу значні клінічні переваги порівняно з неселективними  $\beta$ -блокаторами стосовно респіраторних, гемодинамічних і метаболічних ефектів. Амлодипін – дигідропіридиноний блокатор кальцієвих каналів тривалої дії; він селективно інгібує вхід іонів кальцію в клітини, з більшим ефектом на непосмуговані м'язові клітини судини, ніж на кардіоміоцити. Бісопролол і амлодипін є широко використовуваними антигіпертензивними препаратами. У комбінації ці агенти демонструють адитивну дію, оскільки мають різні й комплементарні механізми зниження АТ. Амлодипін як вазоселективний антагоніст кальцію зменшує загальний периферичний опір, а  $\beta_1$ -селективний блокатор бісопролол знижує частоту серцевих скорочень (ЧСС) і, отже, серцевий викид. Існують численні дослідження,

в яких оцінювали ефекти монотерапії бісопрололом або амлодипіном. Mehta і співавт. (2005) уперше дослідили фіксовану комбінацію бісопрололу/амлодипіну в лікуванні АГ. Ефективність і безпечність препарату оцінювали у 106 пацієнтів із легкою чи помірною есенційною АГ. Призначення бісопрололу/амлодипіну 5/2,5 мг 1 раз на добу через 8 тиж забезпечило значне зниження систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ) і добре переносилося. Частота відповіді на лікування становила 98%.

Подальший досвід застосування цієї фіксованої комбінації був отриманий Rana і Patil (2008) у дослідженні за участю 801 пацієнта з есенційною АГ II стадії, які приймали бісопролол/амлодипін 5/5 мг 1 раз на добу протягом 4 тиж. Відповіддю вважали зниження САТ <140 і ДАТ <90 мм рт. ст. наприкінці лікування. У результаті частота відповіді становила 82,5%. Відмінну чи хорошу ефективність і переносимість відзначили в 91,4 і 90,3% пацієнтів відповідно. Найчастішими небажаними подіями були периферичні набряки (8% пацієнтів); також траплялися головний біль (4%), втома (3%), м'язові спазми в ногах (3%) і сухість у роті (1%). Усі небажані події були легкими. Автори дійшли висновку, що лікування бісопрололом/

амлодипіном було ефективним, безпечним і добре переносилося. Shirure і співавт. (2012) продемонстрували переваги фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну 5/5 мг у 60 пацієнтів із АГ віком 40-65 років, які раніше не відповідали на монотерапію бісопрололом або амлодипіном. Після додавання другого антигіпертензивного агента САТ і ДАТ значно знизилися вже через 2 тиж.

Результати великого польського дослідження за участю 1000 пацієнтів із АГ чітко показали високий комплаєнс у разі застосування фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну (Hostalek et al., 2015), що дало змогу значно покращити контроль АТ і, відповідно, знизити ризик кардіоваскулярних подій. У дослідженні III фази Hostalek і співавт. (2016) вивчали ефективність фіксованої комбінації бісопрололу/амлодипіну в 200 пацієнтів з АГ, у яких АТ не контролювався монотерапією бісопрололом 5 мг або амлодипіном 5 мг. Після 18 тиж лікування бісопрололом/амлодипіном САТ знизився в середньому на 24,7 і 25,9 мм рт. ст. відповідно ( $p < 0,001$ ). Також прийом фіксованої комбінації супроводжувався значним зниженням ДАТ і ЧСС порівняно з цими показниками на монотерапії. Отже, додавання другого компонента фіксованої комбінації забезпечило статистично й клінічно значуще зниження САТ. У понад 80% пацієнтів АТ контролювався на тлі прийому найнижчого дозування препарату (5/5 мг після 8 тиж терапії). З огляду на вищевказані дані, метою цього дослідження було оцінити прихильність до лікування фіксованою комбінацією бісопрололу/амлодипіну в умовах реальної клінічної практики.

Таблиця 1. Порівняння дозувань вільної та фіксованої комбінацій

Дозування	Вільна комбінація (n=11 869) n (%)	Фіксована комбінація (n=11 818) n (%)
Бісопролол 5 мг / амлодипін 5 мг	8498 (72)	7690 (65)
Бісопролол 10 мг / амлодипін 5 мг	729 (6)	933 (8)
Бісопролол 5 мг / амлодипін 10 мг	2031 (17)	2222 (19)
Бісопролол 10 мг / амлодипін 10 мг	611 (5)	973 (8)
Добові дози	m±SD Медіана; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	m±SD Медіана; Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Бісопролол, мг на добу	5,5±1,5 5; 5-5	5,8±2,0 5; 5-5
Амлодипін, мг на добу	6,1±2,0 5; 5-5	6,3±2,0 5; 5-10

Примітки. m – середній показник; SD – стандартне відхилення; Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – 1-й і 3-й квартилі.

Таблиця 2. Комплаєнс пацієнтів на візиті 5 (після 6 міс лікування фіксованою комбінацією)

Комплаєнс (n=11 429)	n	%
Відмінний (прийнято >90% призначених таблеток)	9610	84
Добрий (прийнято 76-90% призначених таблеток)	1689	15
Посередній (прийнято 50-75% призначених таблеток)	107	1
Поганий (прийнято <50% призначених таблеток)	23	<0,1
Разом	11 429	100,0
Відмінний або добрий (≥76%) комплаєнс	11 299	99

Таблиця 3. Зміни АТ, пульсового тиску й ЧСС

Час	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)	Пульсовий тиск (мм рт. ст.)	ЧСС (уд/хв)
	n m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n m±SD медіана Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>
Візит 1 (початок дослідження)	12 383 147,6±16 148 138-160	12 373 88,3±10 90 80-95	12 369 59,3±13 60 50-70	12 333 75,8±10 76 68-82
Візит 4 (після 6 міс лікування)	11 472 131,2±16 130 125-139	11 463 78,9±7 80 75-83	11 457 52,3±10 50 45-60	11 408 68,4±7 68 64-72
Різниця m±SD	11 433 16,5±15 15 5-27	11 417 9,5±11 10 0-16	11 407 7,1±14 5 0-15	11 322 7,7±10 7 0,14
Розмір ефекту за Коеном*	1,26	1,04	0,6	0,85

\*Розмір ефекту: 0,2 – малий, 0,5 – середній, 0,8 – великий.

Таблиця 4. Категорії зміни АТ

Показник	Підвищення >10 мм рт. ст., n (%)	Підвищення на 0-10 мм рт. ст., n (%)	Зниження на 1-10 мм рт. ст., n (%)	Зниження >10 мм рт. ст., n (%)
САТ	554 (5)	1478 (13)	3031 (27)	6370 (55)
ДАТ	630 (5)	2468 (22)	4064 (36)	4255 (37)
Пульсовий АТ	1279 (11)	3053 (27)	3614 (32)	3461 (30)

**Методи**

У дослідження включали пацієнтів віком 18 років і старше з Чеської Республіки, Польщі, Румунії, Сербії та Словаччини, яких принаймні 4 тиж раніше перевели з прийому біспрололу й амлодипіну у вигляді окремих препаратів на фіксовану комбінацію цих агентів. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь. Під час скринінгового обстеження з'ясували медичний анамнез і клінічні дані пацієнтів, вимірювали АТ і визначали лабораторні показники. Через 6 міс здійснювали контрольне обстеження з оцінкою прихильності до лікування (>90% – відмінний, 76-90% – добрий, 50-75% – посередній, <50% – поганий). АТ вимірювали в положенні лежачи після 5-хвилинного відпочинку. Додатково пацієнтам пропонували оцінити нову концепцію лікування суб'єктивно.

**Результати**

Скринінг пройшли 12424 пацієнти, з них у 995 документація не давала змоги оцінити головний досліджуваний параметр (комплаєнс). Жінок було 49%; середній вік становив 59,1 року, але варіював у широких межах. На початку дослідження стать і вік не впливали на рівні АТ. Супутні кардіоваскулярні захворювання мали 4828 пацієнтів (39%), цукровий діабет – 2644 (21%), надлишкову масу тіла – 6542 (54%), ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м<sup>2</sup>) – 3289 (27%). Половина пацієнтів не курили, по 25% – курили нині чи в минулому. Алкоголь не вживали 38%, інші вживали його рідко (50%), помірно (11%) або регулярно (1%).

Усі пацієнти раніше отримували вільну комбінацію біспрололу (середня доза – 5,5±1,5 мг) і амлодипіну (6,1±2 мг). Більшість пацієнтів (n=8487; 72%) приймали ці препарати в найнижчих дозах – по 5 мг кожен. Середня тривалість лікування до переведення на фіксовану комбінацію становила 16,8±15 міс, середня тривалість АГ – 8,8±6 років.

Середні, медіани, межі першого й третього квартилів САТ і ДАТ на початку дослідження свідчили, що значна частина пацієнтів, а саме 4179 (34%), не досягала цільового рівня САТ (<140 мм рт. ст.).

Середня доза фіксованої комбінації (біспролол – 5,8±2 мг; амлодипін – 6,3±3 мг) незначно відрізнялася від попередніх доз препаратів у вигляді вільної комбінації (табл. 1). Після переведення на фіксовану комбінацію приблизно у 80% випадків дози окремих компонентів не змінювалися.

Через 6 міс дані щодо прихильності до лікування були наявні для 11429 (92%) пацієнтів. Очікувалося, що понад 90% пацієнтів на візиті 5 продемонструють добрий або відмінний комплаєнс; реальний показник сягнув 99% (табл. 2).

САТ знизився на 9,5 мм рт. ст., ДАТ – на 9,5 мм рт. ст. Також упродовж 6 міс лікування знизилися пульсовий тиск і ЧСС (табл. 3, 4).

На початку дослідження АТ не контролювали у 3644 пацієнтів (30%). Після 6 міс лікування фіксованою комбінацією АТ залишався не контрольованим лише у 130 пацієнтів (1%). Корисні ефекти фіксованої комбінації щодо АТ, пульсового тиску й ЧСС спостерігалися в усіх підгрупах, сформованих за індексом маси тіла.

Дані стосовно преференцій у лікуванні були наявні для 7982 пацієнтів; із них 7184 пацієнти зробили вибір на користь фіксованої комбінації.

**Небажані події**

Загалом було зафіксовано 101 небажану подію. Переважно це були периферичний набряк (n=24), набряк суглоба (n=11), брадикардія, запаморочення та головний біль (по 5 випадків). Лише 8 небажаних подій були розцінені як серйозні:

3 випадки фібриляції передсердь, 2 випадки серцевої недостатності й по 1 випадку недостатності мозкового кровообігу, ангіоневротичного набряку та травми голови. Через небажані події лікування припинили лише 9 осіб із 12424 (0,07%).

Загалом фіксована комбінація біспрололу й амлодипіну добре переносилася.

**Обговорення**

За тривалого лікування хронічних хвороб, таких як АГ, комплаєнс пацієнтів є важливим питанням. Пацієнти часто втрачають контроль АТ через недотримання режиму фармакотерапії. Особливо ця проблема актуальна для хворих, які вимушені приймати велику кількість препаратів, наприклад за необхідності комбінованої антигіпертензивної терапії й лікування супутніх захворювань. З іншого боку, суворий контроль АТ є надзвичайно важливим для зниження ризику кардіоваскулярних подій, особливо в пацієнтів з АГ і додатковими факторами ризику, зокрема цукровим діабетом. Загальна мета антигіпертензивної терапії – мінімізувати ризики, пов'язані з підвищеним АТ, без негативного впливу на якість життя.

Важливість досягнення цільових рівнів АТ у кожного пацієнта неможливо переоцінити. У масштабних клінічних дослідженнях навіть малі різниці в АТ на тлі лікування трансформувались у великі різниці в частоті клінічних подій. Нещодавно отримані дані також свідчать, що в пацієнтів із АГ неадекватний контроль АТ є незалежним фактором ризику розвитку діабету. Найбільшою перевагою фіксованої комбінації біспрололу й амлодипіну є зменшення кількості таблеток, яку необхідно приймати. Отже, можна припустити, що застосування цієї фіксованої комбінації покращить прихильність пацієнтів до лікування. Метааналіз 9 досліджень, у яких порівнювали вільні та фіксовані комбінації, показав, що останні покращують комплаєнс на 26%.

Перші аналізи пацієнтів із Польщі – учасників цього дослідження вже продемонстрували відмінну прихильність до лікування фіксованою комбінацією біспрололу й амлодипіну, а також позитивний вплив високого комплаєнсу на контроль АТ і ЧСС. Завдяки включенню більш ніж 12 тис. пацієнтів різного віку з 6 європейських країн проведено дослідження можна вважати репрезентативним. 22% пацієнтів були у віці до 50 років і 16% – старше 70 років, отож, як і очікувалося, більшість хворих на АГ належали до вікової групи між 50 і 70 років.

У цій популяції 30% пацієнтів на початку мали неконтрольований АТ. Упродовж дослідження спостерігали клінічно значуще зниження САТ і ДАТ. Принаймні частково це могло бути пов'язано з високою чи дуже високою прихильністю до лікування фіксованою комбінацією в 99% хворих. Те саме стосується й змін пульсового тиску та ЧСС. Про добре сприйняття досліджуваного препарату пацієнтами також свідчить той факт, що 90% опитаних наприкінці лікування надали перевагу саме фіксованій комбінації замість вільної.

**Висновки**

Фіксована комбінація біспрололу й амлодипіну забезпечує відмінний комплаєнс пацієнтів і ефективний контроль АТ, що є надважливим для зниження ризику кардіоваскулярних подій.

Hostalek U., Koch E.M.W. Treatment of hypertension with a fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice: Results of a multinational non-investigational study. Cardiovasc. Disord. Med. 2016; 1 (3).

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**



# Алотендин

БІСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

## ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ

НАЙБІЛЬШ ПРИЗНАЧАЄМОГО ББ<sup>1</sup> БІСОПРОЛОЛУ ТА АК<sup>2</sup> АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

♥ Потенціювання антигіпертензивного та антишемічного ефектів

♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ\*



\*ББ — бета-блокатор, <sup>2</sup>АК — антагоніст кальцію.

Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04.

\*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

Представництво в Україні:  
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.  
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38

