

# АТТЕНТО®

Олмесартан+Амлодипін

## НОВА

фіксована комбінація<sup>1</sup>:

♥ Ефективне зниження АТ<sup>2,3</sup>

♥ Кардіо та ангіопротективний ефект<sup>4</sup>



1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10.

2. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.

3. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604.

4. De la Sierra A, Volpe M. J. Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1513-7.

**Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АТТЕНТО® 20/5, АТТЕНТО® 40/10**

**Склад.** Аттенто® 20/5: 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 20 мг та амлодипіну бесилату 6,944 мг (що еквівалентно амлодипіну 5 мг); 1 таблетка містить олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну бесилату 13,888 мг (що еквівалентно амлодипіну 10 мг).

**Показання.** Есенціальна гіпертензія. Препарат Аттенто® показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартаном медоксомілом або амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску.

**Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин.

- Вагітність та планування вагітності.

- Тяжка печінкова недостатність і обструкція жовчних шляхів.

Через наявність у складі препарату амлодипіну Аттенто® також протипоказаний пацієнтам у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);

- порушення відтоку крові з лівого шлуночка (наприклад при стенозі аорти тяжкого ступеня);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Спільне застосування Аттенто® і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

**Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Аттенто®, були периферичні набряки (11,3%), головний біль (5,3%) та запаморочення (4,5%).

**Виробники.** ДАІЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ, БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Представництво в Україні – Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ

**Адреса:** Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату № 77 від 09.02.2016. РП № UA/13780/01/01; № UA/13780/01/02

# Почему в XXI веке гипертензия контролируется не у 100% пациентов и что с этим делать?

**Недавний анализ европейских регистров показал, что адекватный контроль артериального давления (АД) достигается в среднем только у 39% лиц с артериальной гипертензией (АГ) (J. Redon et al., 2016). Одна из стратегий повышения результативности контроля АД и улучшения долгосрочных сердечно-сосудистых исходов заключается в том, как можно более раннее начало антигипертензивной терапии для скорейшего достижения целевых цифр АД. В данном обзоре рассмотрим доказательства в пользу такого подхода, а также конкретные сроки, цели и средства, которыми можно быстрее и безопаснее достигнуть эффективного контроля над гипертензией у большего числа пациентов.**

Преимущества стратегии раннего контроля АД были впервые показаны в крупномасштабном исследовании антигипертензивной и гиполлипидемической терапии ALLHAT (2002). Достижение контроля АД в первые 6 мес ассоциировалось с достоверным снижением частоты инсультов. У пациентов, которые не ответили в этот срок на антигипертензивную терапию, чаще регистрировали сердечно-сосудистые заболевания и осложнения, включая ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность.

В исследовании VALUE парадигма раннего вмешательства получила дальнейшее подтверждение (S. Julius et al., 2004). Исследование планировалось для сравнения эффектов амлодипина и валсартана, а в заранее предусмотренном вторичном анализе сравнивались исходы у пациентов с «немедленным» и «отсроченным» ответом на антигипертензивную терапию. Достижение уровня систолического АД (САД) <140 мм рт. ст. в течение первых 6 мес, независимо от средства терапии, ассоциировалось с достоверным снижением частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с более поздним терапевтическим ответом.

Авторы англо-скандинавского исследования (ветвь снижения АД – ASCOT-BPLA), констатируя превосходство терапии на основе амлодипина над атенолол-базированной терапией в отношении профилактики фатальных и нефатальных инсультов, всех сердечно-сосудистых событий и процедур, а также снижения общей смертности, объяснили этот результат более ранним антигипертензивным эффектом амлодипина в первый год наблюдения (B. Dahlöf et al., 2005).

Впоследствии все эти данные были подкреплены результатами метаанализа, который показал, что редукция САД на 10 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 5 мм рт. ст. в первый год терапии снижает частоту коронарных событий на 22%, инсульта – на 41%, и этот защитный эффект сохраняется длительное время (C. Thomopoulos et al., 2014).

**В совокупности эти данные не оставляют сомнений в пользу раннего снижения уровня АД. Чем раньше достигаются целевые значения, тем надежнее предотвращаются необратимые изменения сердечно-сосудистой системы и связанные с ними неблагоприятные события.**

## Какие медикаментозные стратегии позволяют достигать контроля АД раньше?

Монотерапии часто недостаточно для достижения целевых значений АД, особенно у пациентов с высокими исходными уровнями (АГ 2-3 степени) и с «букетом» факторов сердечно-сосудистого риска. Поэтому в современных рекомендациях сделан акцент на назначении стартовой комбинированной терапии двумя препаратами. Двойную терапию желательно назначать в составе фиксированных комбинаций, которые удобны, экономически целесообразны и повышают приверженность пациентов к назначениям врачей. В некоторых исследованиях показано, что адекватный контроль АД чаще достигался в первый год терапии у пациентов, которым назначалась фиксированная комбинация, чем у тех, которые начинали лечение с одного препарата или свободной комбинации (D.S. Wald et al., 2009; G.K. Dresser et al., 2013; W. Xu et al., 2015).

Из всех классов кардиологических препаратов блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), пожалуй, в наибольшей мере отвечают требованиям к средствам для стабильного и длительного удержания АД на целевом уровне. В связи с убедительно доказанными преимуществами в предотвращении сердечно-сосудистых событий, благоприятным профилем безопасности и патофизиологическим синергизмом с другими классами антигипертензивных препаратов БРА стали средствами первой линии выбора и основой для фиксированных комбинаций.

Получены доказательства более высокой эффективности молекул длительного действия, таких как олмесартан медоксомил, в достижении раннего и стабильного контроля АД. В нескольких исследованиях показано, что пациенты, которым назначали олмесартан, по сравнению

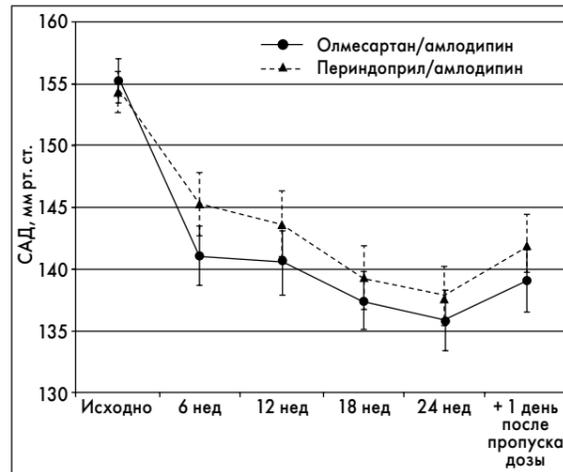
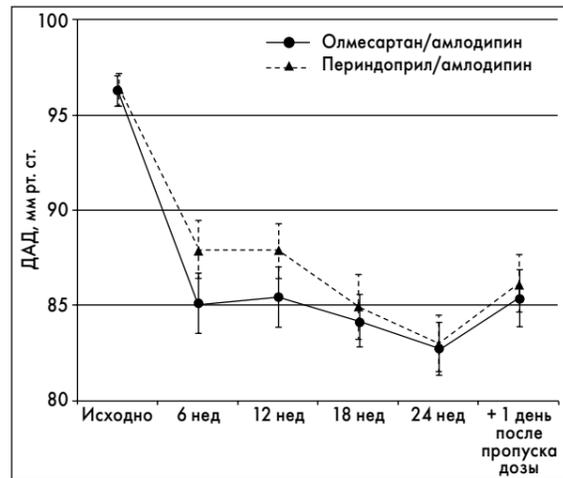
с группами лосартана, кандесартана, валсартана и ирбесартана, чаще достигали целей снижения АД с достоверно большей редукцией как клинического, так и амбулаторного САД и ДАД через 1, 2, 4 и 8 нед терапии, независимо от предыдущей терапии и степени АГ (H.R. Brunner et al., 2003; T.D. Giles et al., 2007; S. Oprial et al., 2001; M.R. Weir et al., 2011; J. Redon et al., 2009; Saito et al., 2008).

Несмотря на то что в целом быстрота наступления гипотензивного эффекта не является сильной стороной БРА, у олмесартана эффект развивается в среднем через 1-2 нед приема, быстрее, чем у большинства препаратов данного класса (лосартан – от 3 до 6 нед, валсартан – 4 нед, кандесартан – от 2 до 4 нед, телмисартан – 4 нед) (M.A. Munger, 2015).

Более высокая эффективность олмесартана по сравнению с ирбесартаном, валсартаном, лосартаном и кандесартаном подтверждена 24-часовым амбулаторным мониторингом САД и ДАД через 8 нед терапии (D.S. Wald et al., 2009).

Ценой быстрой титрации доз антигипертензивных препаратов для достижения целевого АД могут быть побочные эффекты, связанные с резким подавлением ренин-ангиотензиновой системы, такие как ортостатическая гипотензия, снижение функции почек, гиперкалиемия. Метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил антигипертензивную эффективность олмесартана при отсутствии повышения риска развития побочных эффектов (L. Wang et al., 2012).

Эффективность и безопасность олмесартана также продемонстрированы в составе комбинаций с блокаторами кальциевых каналов и диуретиками. Комбинации на основе олмесартана обеспечивали более быстрое и значительное снижение САД и ДАД по сравнению с комбинациями на основе ирбесартана, телмисартана и валсартана (V. Ram, 2004).



**Рис. Динамика офисного АД у пациентов, которые принимали фиксированные комбинации олмесартан/амлодипин и периндоприл/амлодипин в течение 24 нед терапии и после пропуска одной дозы. Положительная тенденция в пользу более выраженного эффекта олмесартан/амлодипина в отношении ДАД и достоверные преимущества олмесартан/амлодипина в отношении САД**

**Следовательно, в классе БРА выделяется молекула олмесартана, которая позволяет раньше достигать и дольше поддерживать целевой уровень АД у пациентов с разными его исходными уровнями и комбинациями других факторов риска.**

## Если пациент пропускает прием дозы

Фиксированные комбинации повышают комплаенс за счет уменьшения общего количества таблеток, которые пациент должен принимать ежедневно. Тем не менее пациенты по разным причинам пропускают приемы лекарств. Даже в группах пациентов с высокой приверженностью к терапии до 20% из них пропускают до 3 доз в месяц, и эта забывчивость может оборачиваться опасными колебаниями АД (C. Thomopoulos et al., 2014).

В связи с этим определенные преимущества имеют препараты, антигипертензивный эффект которых длится дольше 24 ч при приеме 1 раз в сутки. Пропуск дозы частично компенсируется продленным эффектом препарата.

Интересные данные получены в исследовании, первичной задачей которого было сравнить фиксированные комбинации олмесартана 20-40 мг с амлодипином 5-10 мг и периндоприла 4-8 мг с амлодипином 5-10 мг по эффективности снижения и удержания офисного ДАД через 24 нед терапии и после пропуска приема очередной дозы (J. Redon et al., 2016). В рандомизированное двойное слепое исследование включили 260 пациентов в возрасте 40-70 лет с сахарным диабетом 2 типа и АГ: 128 – в группу олмесартан/амлодипин и 132 – в группу периндоприл/амлодипин. Дозы фиксированных комбинаций титровали до достижения целевого АД или до 24-й недели. На шестом визите (24-я неделя) пациенты обеих групп получали вместо очередной дозы препаратов плацебо, не зная об этом. Таким образом, эффекты пропуска приема оценивали через 48 ч после приема последней дозы.

В результате оба режима терапии обеспечивали стабильный контроль АД. Пациенты обеих групп, как и ожидалось, не остались без защиты после пропуска дозы (рис.).

Снижение офисного ДАД (первичный критерий эффективности) после пропуска дозы по сравнению с исходным значением составило в среднем -11,7 мм рт. ст. (12,2%) в группе олмесартан/амлодипин и -10,5 мм рт. ст. (10,9%) в группе периндоприл/амлодипин. Хотя и САД, и ДАД через 48 ч после приема последней дозы повышались, это повышение было незначительным на фоне остаточного действия препаратов: в среднем на 2,4 мм рт. ст. в группе олмесартан/амлодипин и на 2,7 мм рт. ст. в группе периндоприл/амлодипин. Продemonстрирована положительная тенденция редукции офисного ДАД в пользу комбинации олмесартан/амлодипин ( $p=0,058$ ). Аналогичные результаты были получены и в отношении вторичного критерия эффективности – снижения САД, но преимущество комбинации олмесартан/амлодипин достигло уровня статистической достоверности: относительно исходного уровня САД осталось сниженным на 16,35 мм рт. ст. по сравнению с 12,32 мм рт. ст. в группе периндоприл/амлодипин ( $p=0,012$ ).

Целевой уровень АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут у 61,48% пациентов группы олмесартан/амлодипин и у 58,4% пациентов группы периндоприл/амлодипин. После пропуска дозы этот показатель составил 56,67 и 44,8% соответственно.

Хотя это не было основной задачей данного исследования, стоит отметить и различия между комбинациями в скорости наступления эффекта после старта терапии. Потребность в повышении доз на 12-й неделе возникла у 75,78 и 85,45% пациентов из групп олмесартан/амлодипин и периндоприл/амлодипин соответственно. Еще через 6 нед дозы пришлось повышать у 58,56 и 66,36% пациентов соответственно. Это свидетельствует о более быстром эффекте комбинации олмесартан/амлодипин. А, как было показано выше, раннее достижение контроля над АГ обеспечивает снижение общего сердечно-сосудистого риска пациентов.

**Таким образом, представленная здесь доказательная база обосновывает широкое применение стратегии раннего снижения АД до целевых значений как наиболее соответствующей современной концепции улучшения долгосрочного прогноза пациентов с АГ.**