

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина в повседневном лечении гипертензии

Результаты неэкспериментального исследования, проведенного в Чешской Республике

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в индустриально развитых странах. АГ связана с возрастанием кардиоваскулярного риска. Первоочередная цель терапии больных АГ заключается в максимальном снижении долгосрочного суммарного кардиоваскулярного риска.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) по лечению АГ 2013 года рекомендуется назначать антигипертензивные препараты всем пациентам с систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Также данный согласительный документ предусматривает начало медикаментозной терапии при более низких значениях артериального давления (АД): САД в пределах 130-139 мм рт. ст. и ДАД в диапазоне 85-89 мм рт. ст. у пациентов с сахарным диабетом (СД) или отягощенным анамнезом в отношении ССЗ / патологии почек — с достижением целевых значений АД $< 130/80$ мм рт. ст.

Широкомасштабный метаанализ имеющихся данных подтвердил, что основные классы антигипертензивных лекарственных средств, такие как диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов (БМК), блокаторы рецепторов ангиотензина и β -блокаторы, значимо не отличаются по способности снижать АД при АГ.

Поскольку АГ в большинстве случаев является многофакторным заболеванием, целевые значения АД у $> 75\%$ пациентов могут быть достигнуты при помощи комбинированного лечения. Медикаментозная терапия, направленная только на один фактор, обычно вызывает компенсаторный (антагонистичный) ответ. Поэтому сочетанный прием двух взаимодополняющих препаратов, воздействующих на различные механизмы возникновения АГ и, желательнее, уравновешивающих друг друга, повышает эффективность и переносимость терапии. Предпочтительно, чтобы комбинированные препараты не обладали способностью к фармакокинетическому лекарственному взаимодействию.

Комбинированная терапия, как правило, рекомендуется пациентам с АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. (2 стадия АГ) и больным, у которых АД не контролируется монотерапией.

Сочетание β -блокатора с дигидропиридиновым БМК — одна из самых предпочтительных комбинаций лекарственных средств, рекомендованная международными практическими рекомендациями авторитетных сообществ, таких как Европейское общество гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) и ESC, для лечения больных АГ и ишемической болезнью сердца или пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Указанные препараты воздействуют сразу на 3 патогенетических механизма АГ (влияют на симпатическую нервную систему, РААС, вазодилатацию) и обладают благоприятным синергизмом в отношении гипотензивной эффективности и переносимости.

Вместе с тем сложность схемы терапии и большое количество таблеток, которые необходимо принимать в течение суток, оказывают прямое отрицательное воздействие на приверженность к лечению.

Наряду с этим большое количество назначенных препаратов также ассоциируется с низким комплаенсом. Фиксированные комбинации могут помочь преодолеть этот барьер, особенно в случае однократного приема на протяжении суток.

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина в дозе 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг была разработана в качестве заместительной терапии аналогичными дозами для пациентов, у которых АД может адекватно контролироваться свободной комбинацией бисопролола и амлодипина. Различные дозировки охватывают все возможные свободные комбинации и, таким образом, не ограничивают гибкость дозирования.

Первое открытое несравнительное неэкспериментальное исследование с использованием фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина было проведено Metha и соавт. (2005), в нем приняли участие 106 пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ. Участники получали фиксированную комбинацию 2,5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина (форма выпуска, доступная только в Индии) или (при необходимости) 5 мг бисопролола и 10 мг амлодипина 1 р/сут на протяжении 8 нед. Ответ на терапию оценивали как САД < 140 мм рт. ст. и ДАД < 90 мм рт. ст. Средние значения САД и ДАД значительно уменьшились к концу исследования по сравнению с исходными показателями ($p < 0,0001$). Частота положительного ответа на проводимую терапию составила 89%.

Эти результаты были подтверждены в другом observationalном исследовании у больных со II стадией эссенциальной АГ ($n=801$). Пациенты получали фиксированную комбинацию 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина 1 р/сут на протяжении 4 нед. Исследование завершили 749 участников. Среднее САД достоверно снизилось с $171,9 \pm 17,9$ мм рт. ст. (исходный уровень) до $152,9 \pm 16,4$; $142,1 \pm 13,1$ и $134,3 \pm 10,1$ мм рт. ст. после 1, 2 и 4 нед терапии соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Среднее ДАД уменьшилось с исходного $103,9 \pm 9,6$ мм рт. ст. до $93,5 \pm 8,8$; $88 \pm 7,3$ и $83,4 \pm 6,2$ мм рт. ст. после 1, 2 и 4 нед терапии соответственно (во всех случаях $p < 0,001$). Частота положительного ответа после 4 нед лечения составила 82,5%. Превосходная / очень хорошая эффективность и переносимость зафиксированы у 91,4 и 90,3% пациентов соответственно.

В открытом параллельном сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном с участием 60 пациентов (возраст участников — 40-65 лет) со II стадией АГ (САД ≥ 160 или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.), изучалась и сопоставлялась эффективность 5 мг амлодипина или 5 мг бисопролола с результативностью фиксированной комбинации 5 мг/5 мг. Результаты исследования продемонстрировали, что пациенты, получавшие фиксированную комбинацию амлодипина и бисопролола, достигли лучшего контроля АД с более выраженным

гипотензивным эффектом по сравнению с таковым у больных контрольной группы, принимавших монотерапию.

Основная задача исследования III фазы, проведенного Hostalek и соавт. (2016), заключалась в изучении эффективности фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина у 200 больных АГ, у которых АД не контролировалось на фоне монотерапии (5 мг бисопролола или 5 мг амлодипина). Основываясь на первичной конечной точке, исследователи сообщили о среднем снижении САД на 24,7 мм рт. ст. (95% ДИ от -27,1 до -22,3) и 25,9 мм рт. ст. (95% ДИ от -28,6 до -23,3) соответственно к 18-й неделе терапии по сравнению с исходными данными (во всех случаях $p < 0,001$). ДАД и отношение рисков достоверно уменьшились при приеме фиксированной комбинации по сравнению с аналогичными показателями при использовании монотерапии ($p < 0,001$). Таким образом, было показано, что добавление второго антигипертензивного препарата приводит к статистически и клинически значимому снижению АД. Более чем у 80% пациентов уровень АД может контролироваться минимальной дозой фиксированной комбинации (5 мг/5 мг) уже после 6 нед терапии.

Наиболее значимым преимуществом фиксированных комбинаций является лучшая приверженность пациентов к проводимой терапии. Целью настоящего исследования было изучить приверженность к терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина в повседневной практике.

Методы

В Чешской Республике 758 больным АГ было предложено принять участие в исследовании, из них 18 пациентов не отвечали критериям включения. Оставшиеся 740 участников, ранее принимавшие свободную комбинацию бисопролола и амлодипина, были переведены на прием фиксированной комбинации этих препаратов не менее чем за 4 нед до начала набора.

Перед включением в исследование пациентам предоставлялась информация о его характере, значимости и масштабе; каждый из них дал согласие на участие и анонимное использование своих данных. На скрининговом осмотре фиксировались медицинский анамнез, клинические параметры, а также уровень АД и результаты лабораторных исследований. Дизайн исследования предусматривал три факультативных визита (визит 2, 3 и 4) на 1-м, 2-м и 3-м месяце терапии. Финальный визит динамического наблюдения и последний контрольный осмотр проводились спустя 6 мес на визите 5. Количество принятых таблеток, назначенных пациентам, использовалось для оценки приверженности ($> 90\%$ — превосходная, 76-90% — хорошая, 50-75% — умеренная, $< 50\%$ — плохая) к терапии. Также регистрировали уровень АД, измеренный в положении лежа после 5-минутного отдыха, и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Дополнительно пациентов просили субъективно оценить новую концепцию терапии.

Результаты

Данные 740 пациентов из Чешской Республики суммированы в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики участников исследования		
Показатель	n	%
Количество пациентов	740	100
Мужчины	383	52
Женщины	357	48
Сопутствующие ССЗ	165	22
СД 2 типа	172	23
Заболевания печени	16	2
Патология почек	22	3
Курение		
Курильщики	165	22
Бросившие курить	123	17
Некурящие	450	60
Нет данных	2	1
Употребление алкоголя		
Не употребляют	192	26
Незначительное (1 р/нед)	445	60
Умеренное (2-4 р/нед)	102	14
Нет данных	1	

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики участников исследования			
Параметр	Среднее значение	Медиана	Q1-Q3
Возраст, лет ($n=317$)	58,8 $\pm$ 13	60	51-68
Рост, см ($n=319$)	170,5 $\pm$ 13	170	165-177,8
Вес, кг ($n=321$)	84,6 $\pm$ 17	83	73-94
Индекс массы тела, кг/м ² ($n=319$)	28,8 $\pm$ 5	28	25,3-32
САД, мм рт. ст. ($n=320$)	144,9 $\pm$ 16	140	131,5-155
ДАД, мм рт. ст. ($n=320$)	86,0 $\pm$ 10	85	80-91
ЧСС, уд./мин ($n=316$)	72,0 $\pm$ 15	62	65-80
Пульсовое давление ($n=320$)	59,1 $\pm$ 13	59	50-67
Длительность антигипертензивной терапии, лет ($n=312$)	9,0 $\pm$ 6	7	4-13
Дозировка (произвольных комбинаций)			
Бисопролол, мг/сут ($n=312$)	5,8 $\pm$ 2	5	5-5
Амлодипин, мг/сут ($n=311$)	5,9 $\pm$ 2	5	5-5
Длительность приема фиксированной комбинации до набора, нед ($n=312$)	5,5 $\pm$ 3	4	4-6

До включения в исследование все пациенты принимали свободную комбинацию бисопролола (средняя доза $5,8 \pm 2$ мг) и амлодипина (средняя доза $5,9 \pm 2$ мг) 1 р/сут. Большинство из них ($n=358$; 60%) получали минимально возможную комбинацию — 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина.

Почти у 50% участников значения САД превышали 140 мм рт. ст. (рис. 1), т. е. в начале исследования уровень АД не контролировался у половины больных. Что касается ДАД, то у 45% пациентов этот показатель превышал 85 мм рт. ст. Средняя длительность АГ до включения в исследование составила 9 лет.

Таблица 3 демонстрирует коррекцию дозировки препаратов у некоторых пациентов при переходе со свободного приема на фиксированную комбинацию (внесены незначительные изменения).

На фоне приема свободной или фиксированной комбинации 358 (60%) пациентов и 431 (62%) пациент соответственно получали минимально возможную дозу препаратов. В большинстве случаев переход со свободного приема на фиксированную комбинацию прошел без изменения разовой дозы бисопролола и амлодипина (88% для бисопролола и 66% для амлодипина). В 2 и 17% случаев соответственно дозы этих действующих веществ были уменьшены, в 10 и 17% случаев соответственно — увеличены.

Согласно критериям включения пациенты принимали фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина на протяжении ≥ 4 нед перед началом исследования. Этот критерий был выполнен в большинстве случаев. Средняя продолжительность приема фиксированной комбинации перед началом исследования составила $5,5 \pm 3$ нед.

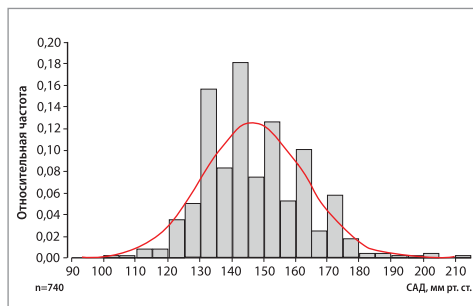


Рис. 1. Распределение САД в начале исследования

У 545 из 726 участников исследования изменение дозировки сопровождалось снижением САД (рис. 2). Значения ДАД изменялись аналогичным образом (в 66% случаев имело место снижение).

Можно предположить, что степень снижения АД зависит от его исходных значений (коэффициент корреляции 0,4).

При опросе 79% участников заявили, что они очень довольны изменением режима приема лекарств, 21% пациентов оценили новый препарат как хороший, и только 1% больных оказались не удовлетворены фиксированной комбинацией. Соответственно, 89% пациентов сообщили, что они хотели бы продолжить лечение фиксированной комбинацией, 9% не отметили преимуществ ее использования, и только 2% предпочли произвольную комбинацию.

Побочные эффекты

На протяжении 6 мес наблюдения всего 2 (0,3%) пациента сообщили о возникновении 2 побочных реакций, вероятно, связанных с приемом исследуемого препарата: имели место 1 случай гипотензии и 1 случай отека. Ни один из побочных эффектов не был расценен как тяжелый; состояние участников полностью нормализовалось.

Таблица 3. Сравнение дозировок при использовании свободной и фиксированной комбинации

	Свободная комбинация, n (%)	Фиксированная комбинация, n (%)
Бисопролол 5 мг / амлодипин 5 мг	358 (60%)	431 (62%)
Бисопролол 10 мг / амлодипин 5 мг	106 (18%)	139 (20%)
Бисопролол 5 мг / амлодипин 10 мг	122 (20%)	105 (15%)
Бисопролол 10 мг / амлодипин 10 мг	14 (2%)	23 (3%)
Количество пациентов (n)	600	698
Суточная дозировка	Средняя доза	
Бисопролол, мг/сут	$5,8 \pm 2$	$6,2 \pm 3$
Амлодипин, мг/сут	$5,9 \pm 2$	$5,9 \pm 2$

В конце испытания (спустя 6 мес) данные о достижении целевых значений, приверженности к лечению были доступны у 730 пациентов (96,3%); эти сведения представлены в таблице 4.

Ожидалось, что к визиту 5 >90% пациентов будут иметь превосходную или хорошую приверженность к терапии. Надежды авторов исследования более чем оправдались: данный показатель достиг 98%!

Полученные результаты подтверждают, что дополнительное среднее снижение АД может быть ассоциировано с высокой степенью приверженности к лечению, поскольку у многих пациентов, получавших фиксированную комбинацию бисопролола и амлодипина, дозировка препаратов в течение периода наблюдения не изменилась. Детальная оценка демонстрирует динамику значений САД и ДАД в начале обсервационного периода и через 6 мес терапии. САД снизилось на 12,1 мм рт. ст. (8,3%), ДАД — на 6,9 мм рт. ст. (8%). Аналогичным образом, пульсовое давление уменьшилось на 5,5 мм рт. ст. (9,3%) и ЧСС — на 5,6 уд./мин (7,8%; табл. 5).

Таблица 6 демонстрирует, что количество пациентов с повышенным уровнем АД существенно сократилось спустя 6 мес терапии фиксированной комбинацией без значимого изменения дозы препаратов.

В исследовании анализировалось несколько лабораторных показателей: уровни глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина, сывороточного креатинина, аланин- и аспаратаминотрансферазы. В течение периода наблюдения не отмечалось достоверных изменений этих параметров.

В целом фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина хорошо переносилась.

Обсуждение

Строгий контроль АД имеет решающее значение в лечении АГ и снижении риска

Продолжение на стр. 16.

Таблица 4. Приверженность пациентов к терапии на визите 5 (спустя 6 мес)

Приверженность (принято назначенных таблеток)	n	%
Превосходная (>90%)	606	83
Хорошая (76-90%)	107	15
Умеренная (51-75%)	17	2
Плохая ($\leq 50\%$)		
Всего	730	100
Превосходная/хорошая приверженность ($\geq 76\%$)	713	98

Алотендин

БИСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПІН

ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ ББ¹ БИСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

- ♥ Потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів
- ♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*

1 таблетка на добу

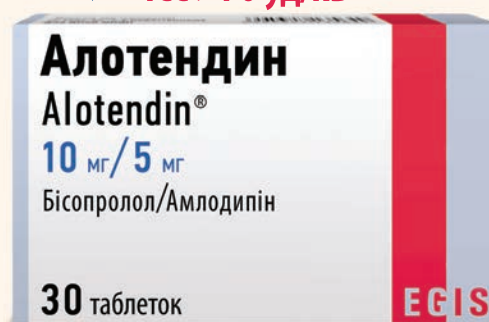
Артеріальний тиск >160/100 мм рт.ст.



ДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АТ

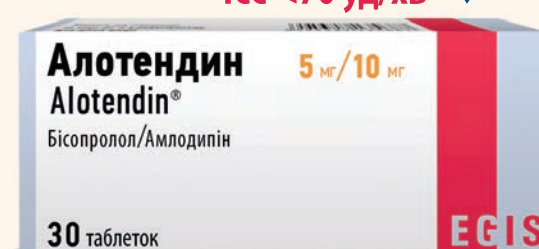
ТАК

ЧСС >70 уд/хв



НІ

ЧСС <70 уд/хв



*ББ — бета-блокатор, ²АК — 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 ЕПС

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



Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина в повседневном лечении гипертензии

Результаты неэкспериментального исследования, проведенного в Чешской Республике

Продолжение. Начало на стр. 14.

кардиоваскулярных событий. Поскольку терапия АГ, как правило, проводится пожизненно и практически во всех случаях необходим прием нескольких лекарственных средств для контроля АД, особую роль играет комплаенс пациентов. Больные часто не выполняют требования фармакологической терапии. Это особенно справедливо в отношении лиц, принимающих большое количество таблеток в течение суток, например тех, кто нуждается в комбинации нескольких лекарств для лечения АГ и других заболеваний. Преимущество фиксированных комбинаций над свободным сочетанием лекарств — уменьшение количества принимаемых таблеток. Мета-анализ 9 исследований, сравнивавших эффективность фиксированных комбинаций с эффективностью применения свободных комбинаций препаратов, показал, что у пациентов, получавших фиксированную комбинацию, приверженность к лечению возросла на 26%.

Первые результаты неэкспериментального исследования бисопролола и амлодипина в Польше продемонстрировали высокую приверженность пациентов к приему фиксированной комбинации указанных препаратов и благоприятное влияние на контроль АД, пульсового давления и ЧСС. Данные настоящего исследования подтверждают высокий комплаенс в случае использования фиксированной

комбинации: у 98% пациентов имела место превосходная/отличная приверженность на протяжении >6 мес терапии.

Несмотря на то что при переходе со свободного сочетания на фиксированную комбинацию у большинства пациентов доза принимаемых препаратов

не изменилась, зафиксировано клинически значимое снижение САД и ДАД на протяжении исследования, что хотя бы частично обусловлено высокой приверженностью к лечению. Данный результат ассоциировался со значительным снижением пульсового давления и ЧСС.

Таблица 5. Показатели АД, пульсового давления и ЧСС в динамике

	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Пульсовое давление, мм рт. ст.	ЧСС, уд./мин
	Среднее значение / медиана / Q1-Q3			
1-й визит (начало исследования)	144,9±16 140 131,5-155	86±10 85 80-91	59,1±13 59 50-67	72±15 72 65-80
4-й визит (спустя 6 мес)	133,1±11 130 125-140	79,1 80 75-84	54,1±10 50 45-60	67,4±9 68 60-72
Средние различия	12,1±15	6,9±11	5,5±15	5,6±11
Размер эффекта по Козну	0,78	0,64	0,37	0,52

Примечание: размер эффекта по Козну: 0,2 — маленький, 0,5 — средний, 0,8 — большой.

Таблица 6. Показатели САД и пульсового давления в начале исследования и после 6 мес терапии

Диапазон	САД			Пульсовое давление	
	В начале исследования	Через 6 мес		В начале исследования	Через 6 мес
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
<100 мм рт. ст.	1	0	<30 мм рт. ст.	2	3
101-130 мм рт. ст.	184 (25%)	387 (53%)	31-50 мм рт. ст.	241 (33%)	340 (47%)
131-144 мм рт. ст.	188 (25%)	243 (33%)	51-60 мм рт. ст.	128 (17%)	147 (20%)
145-155 мм рт. ст.	187 (25%)	77 (11%)	61-67 мм рт. ст.	191 (26%)	161 (22%)
>155 мм рт. ст.	180 (25%)	22 (3%)	>67 мм рт. ст.	178 (24%)	77 (11%)
Всего	740	729	Всего	740	728

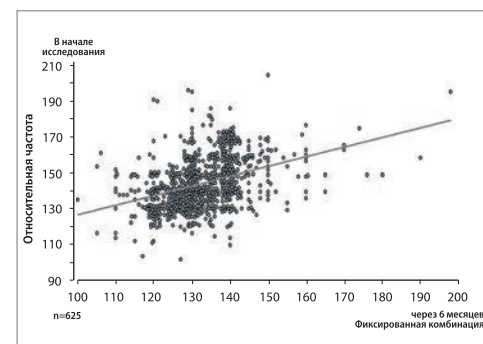


Рис. 2. Уровень САД в начале исследования и через 6 мес терапии фиксированной комбинацией

Фиксированная комбинация хорошо переносилась. На момент окончания исследования 89% участников предпочли фиксированную комбинацию приему свободной комбинации.

Результаты исследования четко подтверждают, что высокая приверженность к фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина может облегчить достижение контроля АД и таким образом снизить риск развития кардиоваскулярных событий.

Выводы

Фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина ассоциируется с превосходной приверженностью к терапии, улучшением контроля АД, что имеет решающее значение в снижении риска кардиоваскулярных событий у пациентов с АГ.

Статья печатается в сокращении.

Hostalek U. et al. A fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice treatment of hypertension: Results of a non-investigational study in the Czech Republic. Medical Research Archives, vol. 5, issue 11, November 2017.

Перевела с англ. Лада Матвеева



Громадська Спілка
Всеукраїнський Альянс
Офтальмологів

Запрошуємо Вас взяти участь
у науково-практичній конференції

«OPHTHALMIC HUB»

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця та Всеукраїнський альянс офтальмологів запрошують Вас на міжнародну конференцію **Ophthalmic HUB**

ДАТА: 30-31 березня 2018 року, м. Київ

Ophthalmic HUB – сучасний майданчик для спілкування, знайомства з інноваційними методами діагностики офтальмологічних захворювань, методами їх лікування, обміну практичним досвідом.

За участі представників American Academy of Ophthalmology та International Council of Ophthalmology

ТЕМИ КОНФЕРЕНЦІЇ: організація офтальмологічної допомоги, епідеміологія офтальмологічних захворювань, захворювання поверхні ока, синдром сухого ока, запальні захворювання очей та придатків, порушення рефракції, катаракта, глаукома, діабетичні ураження очей, нейроофтальмологія, захворювання сітківки, лазерні технології, медичне право, естетична хірургія та багато іншого.

Ophthalmic HUB – зустріч та обговорення нагальних проблем з тими, хто найчастіше співпрацює з офтальмологами: дерматологами, косметологами, неврологами, ревматологами тощо, участь у майстер-класах.

ПОДРОБИЦІ ТА РЕЄСТРАЦІЯ на сайті <http://ophthalmic-hub.com>
контактний телефон +380 (44) 361-86-36



OPHTHALMIC HUB
Медицина • Наука • Комунікація

Объявление для тебя!

ЕСЛИ

- ты хочешь сделать свою жизнь интереснее, созидательнее, наполнить ее событиями и новым качеством...
- ты любишь общаться с людьми, с удовольствием пишешь на разные темы...
- ты врач или скоро им станешь, это объявление для тебя!

«Медицина газета «Здоров'я України» предлагает творческим, грамотным и ответственным людям с медицинским образованием, опытом работы в медицинской прессе (желательно) и умением логически мыслить работу в штате (для киевлян) или внештатно – написание статей/обзоров/интервью с возможностью время от времени ездить в командировки.

Всех желающих попробовать свои силы просим обращаться по телефону: +380 (67) 999 6587 или отправить резюме по электронному адресу: elvira26122011@gmail.com

Мы ждем всех, кто хочет стать частью команды, ищет интересную работу с гибким графиком и приятным вознаграждением.