

Фіксовані комбінації як невід’ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі — валсартан/гідрохлоротіазид і валсартан/гідрохлоротіазид/амлодипін

Важливість призначення фіксованих комбінацій (ФК), які включають валсартан (ВАЛ), гідрохлоротіазид (ГХТ) та амлодипін (АМЛ), хворим на артеріальну гіпертензію (АГ) обговорювалася на міждисциплінарному круглому столі, що відбувся 25 вересня в Києві в рамках XX Національного конгресу кардіологів України.



Доцільність призначення комбінацій, які включають вказані лікарські засоби (ЛЗ), обґрунтував директор інституту «Центр здоров’я матері», почесний член багатьох світових кардіологічних товариств, професор Мацей Банах (м. Лодзь, Польща).

Підвищення систолічного артеріального тиску (САТ) залишається головною модифікованою причиною передчасної смерті в цілому світі, зумовлюючи 200 млн випадків непрацездатності та 10 млн смертей, найчастіше спричинених ішемічною хворобою серця (ІХС) та інсультом (Forouzanfar M. et al., 2017). Результати метааналізу 61 проспективного обсерваційного дослідження за участю 1 млн дорослих продемонстрували, що підвищення САТ на 2 мм рт. ст. асоціюється зі збільшенням ризику смерті від ІХС на 7%, від інсульту – на 10% (Prospective studies collaboration, 2002). Отже, зниження АТ навіть на 2 мм рт. ст. скорочує ризик серцево-судинних ускладнень принаймні на 10% (James P.A. et al., 2013). Ефективне лікування АГ дає змогу знизити ризик серцевої недостатності на 50%, інсульту – на 40%, серцево-судинної смерті – на 20% (Moser M., Hebert P., 1996; James P.A. et al., 2013).

У настановах Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) чітко зазначено, що використання ФК антигіпертензивних засобів (АГЗ) покращує контроль АТ. Як початкова терапія більшості хворих на АГ показана комбінація двох АГЗ в одній таблетці, оскільки показанням до негайного початку фармакотерапії є ступінь серцево-судинного ризику, незалежно від рівнів АТ (рис. 1).

В алгоритмі (рис. 2) перевага віддається поєднанню класів АГЗ із доведеною здатністю зменшувати серцево-судинний ризик: блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) – інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатора рецепторів ангіотензину (БРА) з блокатором кальцієвих каналів (БКК) і/або тіазидним діуретиком (Williams B. et al., 2018).

Обґрунтуваннями до призначення відразу двох/трьох АГЗ в одній таблетці є більший ступінь зниження АТ порівняно з монотерапією, зменшення гетерогенності реакції АТ у відповідь на лікування та суворіша залежність реакції АТ від дозування, що дає змогу значно зменшити чи цілком уникнути епізодів гіпотензії, вища частота контролю АТ після 1 року терапії, більша прихильність до лікування, зменшення ризику терапевтичної інерції чи нечутливості до терапії та зниження ризику серцево-судинних ускладнень. Отже, застосування ФК АГЗ істотно збільшує прихильність до лікування

та дозволяє досягнути цільових рівнів АТ. Тому на сьогодні монотерапія залишається актуальною лише в окремих випадках (рис. 2).

Доведено також, що використання ФК АГЗ зменшує загальну смертність на 51%, що принаймні вдвічі перевищує відповідні показники за умови використання монотерапії (Chowdhury R. et al., 2013). Серед багатьох факторів, які впливають на прихильність до лікування, головними є комплаєнс пацієнта, знання та застосування стандартів лікарями й уникнення терапевтичної інерції – неспроможності ініціації або інтенсифікації лікування за наявності показань (Reiner Z. et al., 2010; Lazaro P. et al., 2010; Castellano J. et al., 2014).

Перевагами комбінацій, які включають ВАЛ, ГХТ і АМЛ, є синергічний гіпотензивний ефект унаслідок різних механізмів дії (залежних і незалежних від РААС), зменшення проявів побічної дії, доведені органопротекція та зниження ризику ускладнень і смертності (рис. 3).

Якщо розглядати специфічні супутні стани у хворих на АГ, то комбінації ВАЛ + ГХТ та ВАЛ + ГХТ + АМЛ особливо рекомендовані хворим на ЦД, пацієнтам із цереброваскулярними захворюваннями, серцевою недостатністю зі збереженою чи зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та при атеросклеротичному ураженні артерій нижніх кінцівок (Williams B. et al., 2018).



Продовжила тему комбінованої терапії **науковий керівник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Анатоліївна Міщенко.**

За даними останніх епідеміологічних досліджень, 51% міського населення України мають встановлену АГ, лікуються – 32%, а належного контролю АТ досягають лише 16%. Якість контролю АТ найчіткіше відображають частота та смертність від інсультів. На жаль, на сьогодні частота інсультів в Україні суттєво перевищує відповідні показники в більшості країн Європи (Коваленко В.М., Корнацький В.М., 2017).

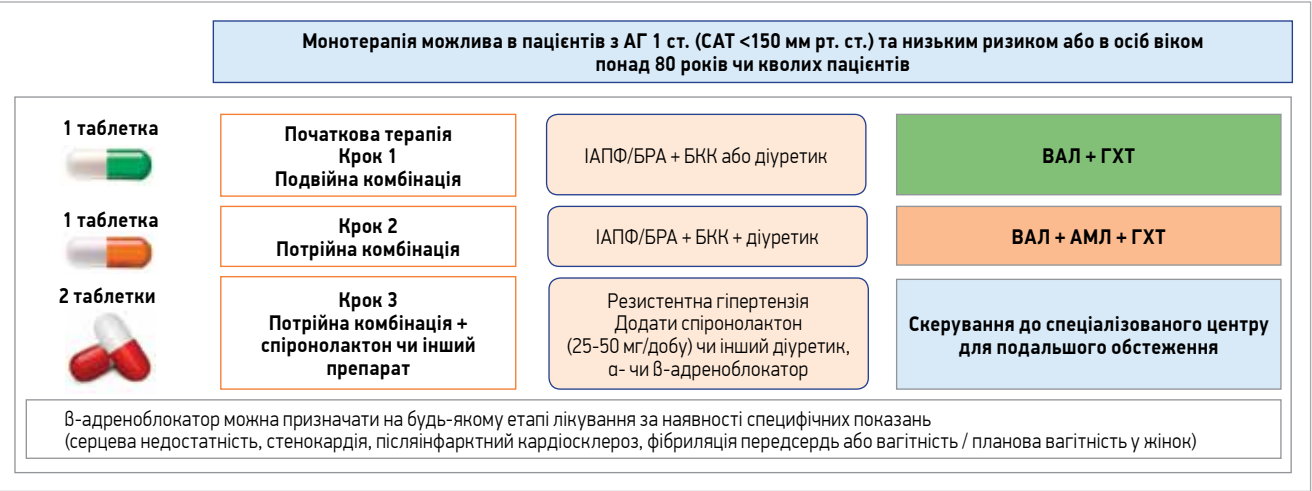
Як можливий шлях вирішення цієї проблеми наведено приклад Португалії, котра 2004 р. була лідером за показниками захворюваності та смертності від інсульту в Європі. Покращення контролю АТ із використанням подвійних і потрійних ФК АГЗ та їх реімбурсацією на державному рівні дало змогу до 2015 р. знизити середні показники АТ у популяції на 8 мм рт. ст., а захворюваність на інсульт – на 48%.

Оптимальність потрійної комбінації БРА + БКК + діуретик полягає не тільки в синергічному гіпотензивному ефекті, що сприяє стійкому зниженню АТ, а й у значному зменшенні кількості таблеток, які приймає пацієнт.

Доповідка поділилася власним досвідом використання вітчизняної генеричної фіксованої комбінації ВАЛ + ГХТ + АМЛ – препарату Тіара Тріо. На підставі даних багатоцентрового клінічного дослідження встановлено, що лікування ЛЗ Тіара Тріо дозволило досягнути цільових рівнів як офісного, так і добового АТ у 81% пацієнтів із м’якою-помірною

Серцево-судинний ризик визначається тяжкістю АГ, іншими ФР, пошкодженням органів, опосередкованим гіпертензією (ПООГ) або хворобою – ССЗ, ХХН, ЦД					
Ступені АГ за рівнями АТ, мм рт. ст.					
Стадії захворювання	ФР, ПООГ, хвороба	Високий нормальний 130-139/85-89	1 ступінь 140-159/90-99	2 ступінь 160-179/100-109	3 ступінь ≥180/110
Стадія I (неускладнена)	Відсутність ФР	Низький ризик	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик
	1-2 ФР	Низький ризик	Помірний ризик	Помірний – високий ризик	Високий ризик
	≥3 ФР	Низький – помірний ризик	Помірний – високий ризик	Високий ризик	Високий ризик
Стадія II (безсимптомна хвороба)	ПООГ, ХХН III ст. або ЦД без пошкодження органів	Помірний – високий ризик	Високий ризик	Високий ризик	Високий – дуже високий ризик
Стадія III (встановлена хвороба)	ССЗ, ХХН ≥IV ст. або ЦД із пошкодженням органів	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик	Дуже високий ризик
Оцінка ризику за шкалою SCORE рекомендована лише тим пацієнтам, які не належать до групи високого чи дуже високого ризику внаслідок встановленого діагнозу ССЗ, ХХН або ЦД, не мають значного підвищення певного фактора ризику (наприклад, холестерину) чи гіпертензивної гіпертрофії лівого шлуночка (клас рекомендації I, рівень доказів B)					
Примітки: ФР – фактори ризику; ССЗ – серцево-судинне захворювання; ХХН – хронічна хвороба нирок; ЦД – цукровий діабет.					

Рис. 1. Стратифікація ризику у хворих на АГ



Фіксовані комбінації як невід’ємна складова сучасного лікування АГ: у фокусі — валсартан/гідрохлоротіазид і валсартан/гідрохлоротіазид/амлодіпін

Продовження. Початок на стор. 3.

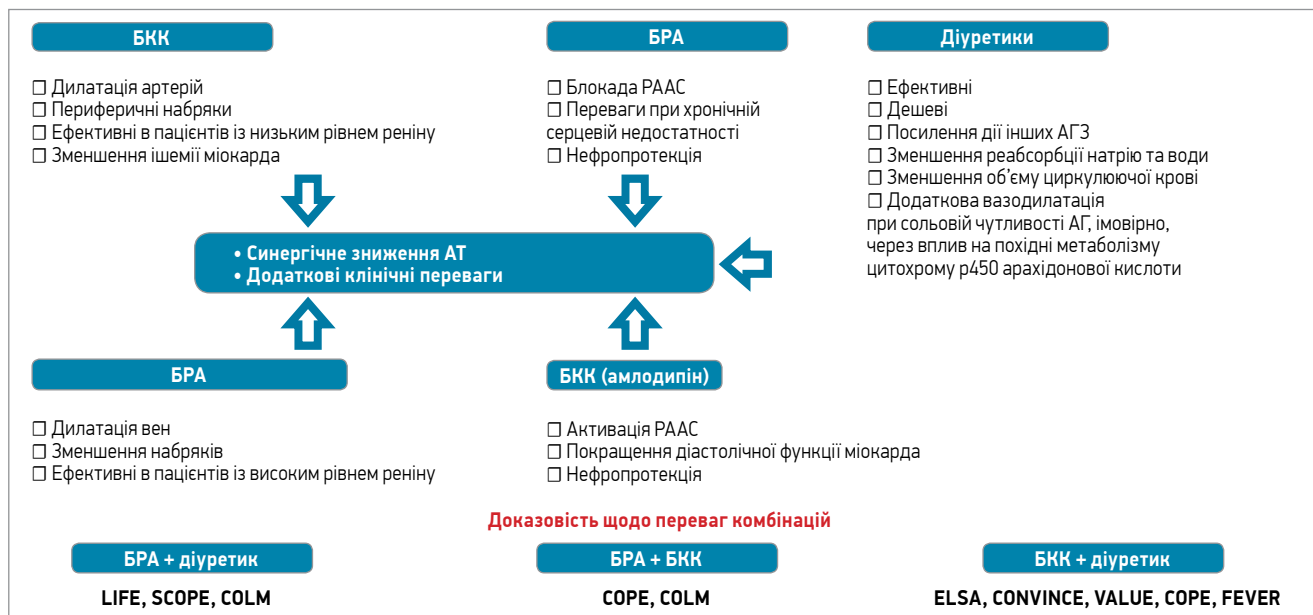


Рис. 3. Специфічні механізми дії, пов'язані із застосуванням комбінації БКА + БКА + діуретик

АГ та незадовільним контролем АТ (Дзяк Г.В. і спів-авт., 2016). Що стосується тяжкого перебігу АГ, то згідно з результатами дослідження, проведеного у відділенні гіпертонічної хвороби серед пацієнтів із можливою резистентною АГ, заміна багатьох АГЗ (у середньому 3,6) на ЛЗ Тіара Тріо вже через 3 міс дає змогу досягнути цільового АТ у 46% пацієнтів і виключити в них резистентну АГ.

Є багато факторів, які впливають на прихильність до лікування, – соціально-економічні, зумовлені системою охорони здоров'я, пов'язані з особливостями лікування та пацієнтом, коморбідність тощо (Ferdinand K. et al., 2017). Проте ключовим фактором, який дозволить подолати поширеність неконтрольованої АГ, є зменшення кількості таблеток, які приймає пацієнт. Як доказ наведено клінічний приклад: пацієнтка віком 56 років із тяжкою АГ та перенесеним інсультом мала середньодобовий АТ 147/90 мм рт. ст. на тлі прийому шести ЛЗ (лізиноприл/ГХТ 20/12,5 мг, лізиноприл 20 мг, амлодіпін 5 мг, ніфедипін 20 мг, бісопролол 2,5 мг, моксонідин 0,2 мг). Через 3 міс лікування препаратом Тіара Тріо 160/12,5/10 мг середньодобовий АТ становив 131/81 мм рт. ст. Це підтверджено результатами інших досліджень: порівняно з пацієнтами, котрі приймали три різні препарати, прийом потрійної ФК упродовж 6 міс забезпечує значно вищу прихильність до лікування – 55,1 проти 15,9% (Levy M., Mang J., 2016). За даними дослідження AMTRAC,

навіть порівняно з двома таблетками (БКА/ГХТ + БКА), прийом однієї (БКА + БКА + ГХТ) істотно підвищує прихильність (Sung J. et al., 2019).

Отже, основним завданням є дотримання сучасних настанов, які рекомендують використання ФК АГЗ в одній таблетці. У разі неефективності подвійної комбінації слід без вагань призначити потрійну, оскільки ми маємо таку можливість завдяки вітчизняним виробникам. Це дві ФК виробництва фармацевтичної фірми «Дарниця» – Тіара Дуо (ВАЛ + ГХТ) і Тіара Тріо (ВАЛ + ГХТ + АМЛ). Обидва препарати випускаються в кількох дозуваннях, що дає змогу оптимально підібрати та титрувати дозу: Тіара Дуо – ВАЛ 80 мг + ГХТ 12,5 мг, або ВАЛ 160 мг + ГХТ 12,5 мг, або ВАЛ 160 мг + ГХТ 25 мг № 28; Тіара Тріо – ВАЛ 160 мг + ГХТ 12,5 мг + АМЛ 5 мг № 14 або 28, або ВАЛ 160 мг + ГХТ 12,5 мг + АМЛ 10 мг № 14 або 28.



Кандидат біологічних наук Жанна Миколаївна Кравчук представила результати дослідження біоеквівалентності (БЕ) ЛЗ Тіара Тріо. Генеричні препарати вважаються взаємозамінними та включаються до реєстру державної реімбурсації лише за умови підтвердженої БЕ оригінальної молекули, тобто

терапевтичної еквівалентності за показниками ефективності та безпеки. Нещодавно підтверджено БЕ вітчизняних генеричних препаратів виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Тіара Дуо та Тіара Тріо, що продукуються на сучасному виробництві в повній відповідності до світових стандартів практик у галузі фармації.

Дизайн дослідження БЕ препарату Тіара Тріо відповідав міжнародним стандартам – порівняльне, рандомізоване, перехресне. У першому клінічному етапі випробування, що проводилося на клінічній базі в Україні, брали участь 51 доброволець чоловічої чи жіночої статі віком 18-55 років, серед яких 42 продовжили участь у дослідженні, 39 були включені у фармакокінетичний аналіз даних. Після підписання інформованої згоди, скринінгу та рандомізації учасники пройшли 4 періоди, під час яких почергово приймали генеричний (Тіара Тріо 160/10/12,5 мг, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна) або оригінальний препарат (Exforge НСТ 160/10/12,5 мг, Novartis Farmaceutica, S.A., Іспанія) 1 раз на добу. Впродовж певного часового періоду після прийому препарату в них брали проби крові для визначення низки фармакокінетичних показників. Біоаналітичний етап дослідження проводився в сертифікованій лабораторії QUINTA-ANALITICA (м. Прага, Чехія) з 20.11.2018 до 14.12.2018 з «осліпленням» – лабораторія не мала інформації, якому препарату відповідає проба крові. На підставі отриманих даних побудовано фармакокінетичні криві кожної з діючих речовин ЛЗ Тіара Тріо й оригінального препарату. Після статистичної обробки результатів встановлено повну відповідність по кожному з трьох компонентів вітчизняного генеричного препарату Exforge НСТ. Після завершення дослідження звіт і всі первинні матеріали було відправлено на оцінку в державний експертний орган МОЗ України, котрий підтвердив доведену БЕ (Заключний звіт FFD_TRIO_10 від 28.02.2019, Український медичний часопис, 2019; 4 (132), т. 1). Відтак, усі світові дослідження, що доводять переваги оригінальної комбінації, можна прикладати до генеричних препаратів Тіара Дуо та Тіара Тріо.

Отже, ЛЗ Тіара Дуо та Тіара Тріо – це вітчизняні препарати з доведеною БЕ оригінальним молекулам, які є невід’ємною складовою сучасного лікування АГ за міжнародними та національними стандартами. Їх застосування суттєво підвищує прихильність до терапії, забезпечує швидке та стійке досягнення цільових рівнів АТ, органопротекцію, істотне зменшення ризику ускладнень і смертності.

Підготувала **Ольга Корольок**



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило препарат для лечения редкого генетического заболевания

8 октября Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило препарат Сенессе (афамеланотид) для лечения эритропоэтической протопорфирии у взрослых пациентов с фототоксическими реакциями кожи.

Для больных эритропоэтической протопорфирией воздействие света может быть крайне болезненным. Их кожа начинает приобретать коричневый оттенок и истончается, от воздействия солнечного света она лопается и со временем покрывается шрамами и язвами, в результате чего повреждаются, а затем деформируются хрящи носа и ушей.

Эритропоэтическая протопорфирия – редкое заболевание, вызванное мутациями, приводящими к нарушению активности феррохелатазы. Этот фермент участвует в производстве гема, который является важнейшим компонентом гемоглобина. Снижение активности феррохелатазы приводит к накоплению в организме протопорфирина IX (PPIX), который под влиянием света преобразуется в вещества, повреждающие клетки кожи.

Действие препарата Сенессе направлено на увеличение продукции меланина в коже, что обеспечивает ее защиту от солнечного света и искусственных источников ультрафиолетового излучения. Препарат доставляется в организм через подкожный имплант.

Через 2 дня после его введения увеличивается пигментация кожи, эффект сохраняется на протяжении 2 мес.

Основанием для одобрения афамеланотида послужили результаты 2 параллельных placebo-контролируемых клинических исследований с участием 167 взрослых пациентов с эритропоэтической протопорфирией, которые получали Сенессе или плацебо подкожно каждые 2 мес. По результатам исследований, у пациентов, принимавших Сенессе, было зафиксировано снижение частоты и тяжести реакций на ультрафиолетовое излучение и солнечный свет.

Наиболее распространенными побочными эффектами Сенессе являются реакция имплантата, тошнота, кашель, усталость, гиперпигментация кожи, головокружение, меланоматозный невус (родинки), инфекция дыхательных путей, сонливость (чувство сонливости), неострая порфирия (накопление обычно встречающихся молекул, образующихся при производстве гема) и раздражение кожи. Препарат должен назначаться медицинским работником, который владеет процедурой подкожной имплантации и прошел обучение, предоставленное заявителем. Сенессе может вызвать потемнение кожных покровов; пациентам рекомендуется проводить полное обследование кожи два раза в год. Кроме того, для предотвращения фототоксических реакций, связанных с эритропоэтической протопорфирией, необходимо соблюдать меры защиты от солнца во время лечения препаратом Сенессе.

Препарат является орфанным, производит его компания Clinuvel.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

ОБЕРІТЬ ВІДПОВІДНУ ТІАРУ


ДАРНИЦЯ



Подвійна сила нормалізації АТ* та органопротекція

Тіара Дуо у дозуванні:¹

- ♥ 160 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 80 мг валсартану/12,5 мг гідрохлортіазиду
- ♥ 160 мг валсартану/25 мг гідрохлортіазиду



Потрійна сила нормалізації АТ та потрійний захист органів-мішеней²⁻⁶

Тіара Тріо® у дозуванні:¹

- ♥ 5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану
- ♥ 10 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлортіазиду/160 мг валсартану

Тіара Дуо — Р.П. № UA/16280/01/01, № UA/16280/01/02, № UA/16280/01/03 від 04.09.2017.

Склад: 1 таблетка містить валсартану 80 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 12,5 мг, або валсартану 160 мг і гідрохлортіазиду 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів Тіари Дуо або до інших похідних сульфонамідів та інших. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: часто головний біль, втома та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Тіара Тріо® — Р.П. № UA/15069/01/01 від 06.04.2016, № UA/15070/01/01 від 06.04.2016.

Склад: 1 таблетка 5мг/12,5 мг/160мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 5 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг 1 таблетка 10мг/12,5 мг/160мг містить амлодипіну бесілат у перерахуванні на амлодипін 10 мг гідрохлортіазид 12,5 мг і валсартан 160 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II, інші комбінації. Код АТХ C09D X01. **Показання.** Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих пацієнтів, з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією з амлодипіну, валсартану і гідрохлортіазиду, які застосовують у вигляді трьох окремих препаратів або у вигляді двох препаратів один з яких є комбінованим. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин, інших сульфонамідів, похідних дігідропірідину або до будь-якої допоміжної речовини. **Побічні реакції.** Можливі реакції з боку системи крові та лімфатичної системи. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препаратів Тіара Тріо®, Тіара Дуо. 2. Селюк М.М., Козачок М.М. «Комбінована терапія артеріальної гіпертензії — запорука успішного лікування» Український медичний вісник №9, 2016. 3. Свіщенко Є.П. «Фіксована комбінація Тіара Тріо: раціональний вибір у лікуванні пацієнта з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис №3 2016. 4. Березін О. Є. «Фіксовані комбінації в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією» Український медичний часопис, №4 2016. 5. Колесник Т.В. «Комбінована терапія в лікуванні артеріальної гіпертензії» журнал Здоров'я України №10, 2016. 6. Black H.R., Bailey J. Zappe D. Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. Drugs.2002;62(13):1983-2005

*АТ — артеріальний тиск.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики